

Einfluß von Indometacin auf den Verlauf
des wiederholten glycerin-induzierten akuten
Nierenversagens bei der Ratte

von
Werner Abels
aus
Nürnberg

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546212_0033

Aus dem Institut für Nephrologie
an der Universität Erlangen - Nürnberg
und der 4. Medizinischen Klinik
des Klinikums der Stadt Nürnberg
Vorstand: Prof. Dr. med. U. Gessler

Einfluß von Indometacin auf den Verlauf
des wiederholten glycerin-induzierten akuten
Nierenversagens bei der Ratte

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Werner Abels
aus
Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Priv.-Doz. Dr. D. Seybold
Korreferent: Prof. Dr. U. Geßler
Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.1981

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
1.1. Tierexperimentelle Modelle des akuten Nierenversagens	1
1.2. Theorien zur Pathogenese der Oligo-Anurie	3
1.2.1. Obstruktions-Theorie	4
1.2.2. Rückdiffusions-Theorie	4
1.2.3. Theorie der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate	5
1.3. Tubuloglomerulärer Rückkopplungsmechanismus	8
1.4. Beteiligung von Hormonsystemen an der Pathogenese des akuten Nierenversagens	9
1.4.1. Renin-Angiotensin-System	9
1.4.2. Vasopressin	11
1.4.3. Adrenerges System	12
1.4.4. Prostaglandine	13
1.5. Wiederholtes akutes Nierenversagen	19
1.6. Fragestellung	21
2. METHODIK	22
2.1. Protokoll A	22
2.1.1. Einbringen eines Venenkatheters	22
2.1.2. Dehydrierungsphase (Periode 0)	23
2.1.3. Auslösung des akuten Nierenversagens	23
2.1.4. Applikation von Indometacin	23
2.1.5. Untersuchungsgang in Periode 1 und 2	24
2.1.6. Bestimmungen	24

	Seite
2.2. Protokoll B	25
2.2.1. Erste Dehydrierungsphase	25
2.2.2. Auslösung des ersten akuten Nierenversagens	25
2.2.3. Zweite Dehydrierungsphase	26
2.2.4. Auslösung des zweiten akuten Nierenversagens	26
2.3. Untersuchte Gruppen	27
2.4. Lösungsvorschrift für Indometacin	27
2.5. Statistik	28
3. ERGEBNISSE	29
3.1. Ergebnisse der Untersuchungen nach Protokoll A	29
3.1.1. Einfluß von Indometacin auf die Nieren- funktion bei dehydrierten Tieren	29
3.1.2. Einfluß von Indometacin auf das erstmalige glycerin-induzierte akute Nierenversagen	31
3.2. Ergebnisse der Untersuchungen nach Protokoll B	40
3.2.1. Kriterien für eine wiederholte Glycerin- Injektion	40
3.2.2. Einfluß von Indometacin auf das wiederholte glycerin-induzierte akute Nierenversagen	40
4. DISKUSSION	54
4.1. Einfluß von Indometacin auf die Nieren- funktion bei dehydrierten Tieren	54
4.2. Einfluß von Indometacin auf das erstmalige glycerin-induzierte akute Nierenversagen	55
4.3. Einfluß von Indometacin auf das wiederholte glycerin-induzierte akute Nierenversagen	59
5. ZUSAMMENFASSUNG	62
6. LITERATURVERZEICHNIS	63

1. Einleitung

"Das akute Nierenversagen ist charakterisiert als eine unabhängig von einem renalen Grundleiden kurzfristig entstehende und fakultativ zur akuten Urämie fortschreitende reversible Niereninsuffizienz (= Azotämie) infolge einer plötzlichen und von der äußeren Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz unabhängigen, kritischen Herabsetzung der renalen Ausscheidungsfunktion (meist mit Oligo-Anurie), die durch eine kausale Therapie bisher nicht zu beeinflussen ist." (24)

Das in dieser Definition beschriebene akute Nierenversagen (ANV) im engeren Sinne, bei dem man hinsichtlich der Ätiologie nephrotoxische und zirkulatorische Ursachen unterscheidet, wird als nosologische Einheit mit einem einheitlichen pathogenetischen Mechanismus aufgefaßt.

Die Pathogenese ist jedoch noch nicht geklärt. Alle aufgestellten Hypothesen, die mögliche pathogenetische Mechanismen beschreiben, basieren auf tierexperimentell gewonnenen Erkenntnissen, deren Übertragung auf das akute Nierenversagen des Menschen nur bedingt gestattet erscheint.

1.1. Tierexperimentelle Modelle des akuten Nierenversagens

Entsprechend der zur Induktion eines ANV angewandten Schädlichkeit kann man nephrotoxische und zirkulatorische Modelle unterscheiden. Bei ersteren nimmt man eine primär toxische, bei letzteren eine primär ischämische Schädigung des Tubulus-Systems der Nieren an. Die im weiteren zitierten Untersuchungsergebnisse wurden im wesentlichen an folgenden Modellen - vornehmlich bei Ratten - gewonnen:

Nephrotoxische Modelle:

- Sublimat-Modell (11, 39, 50, 53, 81, 84, 96, 147, 154, 162)
- Uranyl-Nitrat-Modell (20, 48, 52, 133, 146)
- Methämoglobin/ Hämatin-Modell (63, 88, 89, 132, 140)

- Folsäure-Modell (83, 162)
- Dichromat-Modell (71, 145)

Zirkulatorische Modelle:

- Ischämie-Modell (8, 10, 36, 37, 41, 54, 62, 152)
- Noradrenalin-Modell (106, 114)
- Glycerin-Modell (9, 30, 72, 80, 82, 97, 118, 120,
155, 156, 175, 176)

Das in der vorliegenden Untersuchung angewandte Glycerin-Modell entspricht am ehesten einem zirkulatorischen Nierenversagen (143). Bei intramuskulärer Injektion bewirkt die hohe Osmolarität der Glycerin-Lösung eine beträchtliche Flüssigkeitseinlagerung in die Muskulatur im Bereich der Injektionsstellen. Dies führt über einen Kreislauf-Volumenmangel zu einer Schock-Symptomatik (156). Zwei Stunden nach Glycerin-Injektion beträgt das Herz-Zeit-Volumen nur mehr 36% und die renale Durchblutung nur mehr 20% gegenüber den Kontrollwerten, während der renale Gefäßwiderstand signifikant erhöht ist (82). Der systemische Blutdruck ist gleichzeitig infolge peripherer Vaskonstriktion erhöht (75).

Das in die Blutbahn gelangende Glycerin bewirkt einen starken Anstieg der Plasma-Osmolalität und Hämolyse, die durch den Abfall des Hämatokrits erkennbar wird. Hämoglobinämie und Hämoglobinurie sind die Folge. An der Injektionsstelle kommt es gleichzeitig zur Myolyse mit nachfolgender Myoglobinämie. In die Niere gelangendes Methämoglobin und Metmyoglobin wirken per se nicht tubulotoxisch, jedoch die Umwandlungsprodukte im sauren Harn wie zum Beispiel Hämatin (63). Im Glycerin-Modell sind somit ischämische und toxische Schädlichkeit kombiniert.

In der Morphologie des ANV bestehen modellspezifische Unterschiede. Torhorst et al. fanden beim glycerin-induzierten Nierenversagen Nekrosen ausschließlich im Hauptstück des Tubulus-Systems, hier aber nur in dem in der Rinde gelegenen Anteil, nicht im Markaußenstreifen (162). Da sie intratubulär liegende Chromoprotein-Zylinder

hingegen nur im Markaußenstreifen nachweisen konnten, folgerten sie, daß diese nicht für die Nekrosen verantwortlich sind.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Glycerin-Modell zeigten ebenfalls tubuläre Nekrosen im proximalen Konvolut, intraluminale Hämokristalle in der dicken Henle'schen Schleife und im distalen Konvolut. Die Glomerula wiesen nur geringfügige Veränderungen wie Schwellung der Mesangial- und Endothelzellen auf (148, 149, 150).

Die Histologie im nephrotoxischen Sublimat-Modell zeigt ausgedehnte Hauptstück-Nekrosen, die sich - im Gegensatz zum Glycerin-Modell - auch auf den Markaußenstreifen erstrecken (162).

Im Folsäure-Modell dagegen erscheinen kaum Tubulus-Nekrosen, jedoch fällt hier eine ausgeprägte Tubulus-Dilatation auf, verursacht durch Folsäure-Präzipitate (162).

Im ANV des Menschen wurde eine Tubulus-Epithel-Schwellung beobachtet, jedoch Nekrosen nur in einem geringen Teil der Fälle (141).

Zusammengefaßt bezeichnet Bohle (21) die beim ANV auftretenden Läsionen als so geringfügig, daß man sich fragt, ob diese überhaupt den Funktionsverlust zu erklären vermögen.

Die unterschiedlichen morphologischen Veränderungen weisen darauf hin, daß in den verschiedenen ANV-Modellen möglicherweise unterschiedliche pathogenetische Mechanismen wirksam werden.

1.2. Theorien zur Pathogenese der Oligo-Anurie

Im wesentlichen existieren derzeit drei Theorien zur Entstehung der Oligo-Anurie:

- die Obstruktions-Theorie, die als wesentlichen Mechanismus eine tubuläre Verstopfung durch Zylinder annimmt;
- die Theorie einer passiven Rückdiffusion des Glomerulum-Filtrates durch die geschädigte Tubuluswand;
- die Theorie einer Verminderung der glomerulären Filtration.

1.2.1. Obstruktions-Theorie

Bei einer Reihe von Modellen des ANV fanden sich intratubuläre Zylinder, z.B. Zelldetritus oder Hämoglobin-Präzipitate (21, 53, 83, 88, 118, 152, 162). Ein daraus resultierender Verschuß der Tubuli wurde als Ursache der Niereninsuffizienz diskutiert.

Als Voraussetzung für die Gültigkeit dieser Theorie muß der Nachweis eines erhöhten intratubulären Drucks angesehen werden.

Eine Druckerhöhung mit Tubulusdilatation wurde im Methämoglobin-Modell von Jaenike gefunden (89). Im gleichen Modell wurden jedoch auch erniedrigte Druckwerte gemessen (132). Weiterhin fand sich ein erhöhter intratubulärer Druck im Folsäure-Modell (83), im Ischämie-Modell (8, 41, 152) und schließlich im wenig verwendeten Globin-Modell (71).

Präzipitate im Glycerin-Modell (118, 155) und im Sublimat-Modell (50, 53) gingen jedoch mit normalem Druck in den Harnkanälchen einher und ließen sich zudem mit niedrigen Druckwerten ausspülen. Sie wurden daher nicht als Ursache, sondern als Folge des verminderten Harnflusses interpretiert.

Während im Folsäure-Modell eine Obstruktion durch präzipitierte Folsäure als primäre Ursache der Oligo-Anurie gelten kann (83), dürfte sie in anderen Modellen wie dem Ischämie-Modell eher als kontributiver Faktor anzusehen sein (152).

1.2.2. Rückdiffusions-Theorie

Die Vorstellung, daß bei einer Schädigung der Tubuluswand ein großer Teil des glomerulären Filtrates ins Interstitium zurückfließt, wurde durch folgende Untersuchungen unterstützt:

Bank et al. stellten fest, daß im sublimat-induzierten ANV der intravenös injizierte Farbstoff Lissamingrün, der im proximalen Tubulus erschien, distal nicht mehr nachweisbar war (11).

Weiterhin ließ die beobachtete Farbstoff-Konzentrationsabnahme in Split-drop-Versuchen auf eine vermehrte Tubulus-Durchlässigkeit im Sublimat-Modell schließen (84, 147).

Steinhausen et al. fanden in diesem Modell, daß ^{14}C -markiertes Inulin, das proximal ins Tubulus-System injiziert wurde, im distalen Tubulus nicht mehr erschien, während eine teilweise Ausscheidung über die kontralaterale Niere registrierbar war (147).

Im Uranyl-Nitrat-Modell wurde eine distale Wiedergewinnungsrate von proximal injiziertem Inulin von 14% gegenüber 97% bei nicht geschädigten Nieren angegeben (146). Nach Blantz (20) ist daher im uranyl-nitrat-induzierten ANV eine passive Rückdiffusion des Filtrates durch die geschädigte Tubuluswand neben einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (siehe 1.2.3.) als wesentlicher pathogenetischer Faktor zu sehen.

Für eine vermehrte tubuläre Durchlässigkeit ergaben sich auch im Ischämie-Modell Hinweise (41), da hier i.v. injizierte Peroxidase mit einem Molekular-Gewicht von 40 000 durch die Tubuluszelle ins Interstitium diffundierte. Andererseits wurde für die ischämisch geschädigte Niere eine distale Inulin-Wiedergewinnungsrate von 92% angegeben, die gegenüber 98% bei der normalen Niere nicht signifikant erniedrigt war (21).

In den zirkulatorischen Modellen spielt daher die passive Rückdiffusion - wenn überhaupt - eine geringere pathogenetische Rolle im Vergleich zu den nephrotoxischen Modellen.

1.2.3. Theorie der Verminderung der glomerulären Filtrationsrate

Eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde in allen Modellen des ANV nachgewiesen: im Glycerin-Modell (30, 118), im Sublimat-Modell (50, 53), im Uranyl-Nitrat-Modell (20, 48, 146), im Hämatin-Modell (63), im Methämoglobin-Modell (132), im Dichro-

mat-Modell (71) und im Ischämie-Modell (10, 36, 37).

Sie wird demgemäß als wichtigster pathogenetischer Faktor im ANV angesehen (21, 117, 158).

Einer verminderten GFR kann eine Abnahme a) der Permeabilität der Basalmembran, b) des Filtrationsdruckes, c) der Filtrationsfläche zugrunde liegen.

Eine Abnahme der Membranpermeabilität wurde für das uranyl-induzierte ANV bei der Ratte von Blantz berechnet (20). Im Ischämie-Modell hingegen fand sich eine gegenüber der normalen Niere unveränderte Permeabilität (37). Nach Oken (117) spricht gegen eine Permeabilitätsminderung zumindest im Sublimat- und Ischämie-Modell, daß durch eine Ausspülung der Tubuli in beiden Modellen eine fast normale GFR erzielt werden konnte (50, 152).

Ein verminderter Filtrationsdruck kann verursacht sein durch afferente Vasokonstriktion und/ oder efferente Vasodilatation.

Für afferente Vasokonstriktion spricht, daß beim Menschen (76, 77, 115, 130) und bei einer Reihe von Tiermodellen die renale Durchblutung zumindest in der Anfangsphase des ANV herabgesetzt ist: dies gilt für das Glycerin-Modell (9, 30), Sublimat-Modell (81, 96), Uranyl-Nitrat-Modell (48, 52, 146), Dichromat-Modell (145), Hämoglobin-Modell (88) und auch für das Ischämie-Modell (8).

Die Durchblutung ist dabei in der Nierenrinde, vornehmlich in der äußeren kortikalen Zone, mehr herabgesetzt als im Mark (9, 52, 77, 81, 115), wodurch sich eine charakteristische Umverteilung des renalen Blutflusses ergibt.

Hobbs et al. konnten die kortikale Ischämie im Glycerin-Modell direkt unter dem Mikroskop nachweisen (72).

Chedru et al. schlossen im gleichen Modell auf einen präglomerulär und/ oder postglomerulär erhöhten Widerstand, da sie bei konstantem Blutdruck eine verminderte renale Durchblutung registrier-

ten (30). Da eine postglomeruläre Widerstandserhöhung den Filtrationsdruck eher erhöhen würde, hielten sie eine präglomeruläre Vasokonstriktion für wahrscheinlich.

Widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der renalen Durchblutung liegen jedoch im Uranyl-Nitrat- und Ischämie-Modell vor: hier wurde neben einem verminderten (8, 52) auch ein normaler Blutfluß gefunden (10, 20).

Außerdem wurde über eine Normalisierung der Nierendurchblutung im Verlauf des ANV bei dennoch fortbestehender Oligo-Anurie in folgenden Modellen berichtet: Glycerin (32, 80, 97), Sublimat (32, 81, 96), Ischämie (32), Uranyl-Nitrat (146), Dichromat (145) und Hämoglobin (88).

Bei normaler Nierendurchblutung ist die Einschränkung der GFR jedoch nicht mehr allein mit präglomerulärer Vasokonstriktion erklärbar.

Die GFR könnte auch durch eine verkleinerte Filtrationsfläche herabgesetzt sein, die z.B. durch Ausbildung von funktionellen Shuntverbindungen zwischen afferenter und efferenter Arteriole resultieren würde. Solche Shunts wurden in der Tat von Hobbs et al. im Glycerin-Modell gefunden, allerdings nur in den Anfangsminuten des ANV (72).

Eine Abnahme der Filtrationsfläche durch Verlegung glomerulärer Kapillaren mit Fibrinkoageln - wie von Wardle vorgeschlagen (173) - oder durch eine Zellschwellung (54) ist bei erhaltener normaler Nierendurchblutung nach Oken aber auszuschließen (117).

Bei gleichbleibender Permeabilität und Filtrationsfläche und normalem renalen Blutfluß muß daher eine Abnahme des Filtrationsdruckes durch gleichzeitige präglomeruläre Vasokonstriktion und postglomeruläre Vasodilatation angenommen werden (10, 117).

1.3. Tubuloglomerulärer Rückkopplungsmechanismus

Eine präglomeruläre Vasokonstriktion und eine daraus resultierende Abnahme der glomerulären Filtration sind durch den von Thureau und Schnermann beschriebenen tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus erklärbar:

Eine Zunahme der Natriumkonzentration im distalen Tubulus ist verbunden mit einer Verminderung der Filtrationsrate im dazu gehörigen Glomerulum (138, 160).

Zur Erhöhung der distalen Natriumkonzentration kommt es, wenn die tubuläre Resorptionsleistung, namentlich die Natriumresorption im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife, durch eine ischämische Tubulusschädigung vermindert wird (137).

Da eine Erhöhung der fröhdistalen Natrium-Chlorid-Konzentration mit einer vermehrten Freisetzung von Renin in den juxtaglomerulären Zellen einhergeht, schloß Thureau auf eine Mittlerfunktion des Renin-Angiotensin-Systems bei der Regulation der GFR (159).

Das Wirksamwerden dieses physiologischen tubuloglomerulären Rückkopplungsmechanismus als entscheidender Faktor in der Pathogenese des ANV wurde von Thureau postuliert (21, 157). Nach dieser Hypothese würde jede toxische oder hypoxische Schädigung der Tubulusepithelien uniform folgende Reaktionskette auslösen:

Eine Verminderung der Natriumresorption würde eine erhöhte fröhdistale Natriumkonzentration zur Folge haben, welche - von den Macula-densa-Zellen des distalen Tubulus registriert - als Signal für eine erhöhte Freisetzung von Renin aus dem juxtaglomerulären Apparat wirksam würde. Über eine vermehrte Bildung von Angiotensin II käme es dann zu einer Konstriktion des Vas afferens und somit zu einer Verminderung des Filtrationsdruckes und der GFR. Dieser Mechanismus wäre als natrium-konservierend zu betrachten, ohne den es rasch zu einem lebensbedrohlichen Kochsalzverlust des Organismus kommen würde (158).

Es wurde allerdings in Frage gestellt, ob der physiologische Rückkopplungsmechanismus nach schwerer Schädigung der Niere noch wirksam sein könne (40). Bei Sistieren der GFR - so wurde eingewandt - könne auch keine Flüssigkeit zur Übertragung des Signals den distalen Tubulus erreichen (117, 154).

Der Beweis für das Funktionieren des Mechanismus im ANV wurde jedoch für verschiedene Tiermodelle erbracht (47, 104, 105).

1.4. Beteiligung von Hormonsystemen an der Pathogenese des akuten Nierenversagens

1.4.1. Renin-Angiotensin-System

Die Frage einer Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) an der Pathogenese des ANV ist noch nicht mit Sicherheit geklärt. Als Hinweis für eine Beteiligung sah man an, daß sich renin-stimulierende Maßnahmen wie Natrium- und Volumenmangel als begünstigend für die Entwicklung eines Nierenversagens erwiesen (156). Umgekehrt zeigte chronische Kochsalzbeladung, eine renin-verarmende Maßnahme, einen protektiven Effekt bei der Entstehung des ANV im Glycerin-Modell (40, 107, 155), im Dichromat-Modell (71), im Uranyl-Nitrat-Modell (133) sowie im Sublimat-Modell (39).

Kochsalzbeladung verhinderte jedoch nicht schwere tubuläre Nekrosen im sublimat-induzierten ANV. Daraus folgerten DiBona et al., daß die protektive Wirkung auf einer Suppression des RAS beruhen könnte, wodurch eine präglomeruläre Vasokonstriktion verhindert würde (39).

Thiel et al. bezweifelten jedoch, daß eine Renin-Verarmung für die Wirkung der Kochsalzbeladung entscheidend ist. Sie stellten fest, daß ein Schutzeffekt allein durch hohen Harnfluß bei nicht vermindertem renalen Renin-Gehalt durch eine gleichzeitige Gabe von Kochsalzinfusionen und Diuretika zu erzielen ist (154).

Bidani et al. wiederum schreiben den Schutzeffekt chronischer Koch-

salzbelastung im Glycerin-Modell einer Natriurese, welche sich lange vor einer Renin-Verarmung entwickelt, zu (19).

Für eine Beteiligung des RAS im ANV spricht, daß die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) in der Anfangsphase des ANV erhöht ist. Dies gilt sowohl für das ANV des Menschen (22, 94, 126, 168), als auch für das ANV in Tiermodellen (15, 23, 27, 40, 52, 74, 129, 144, 165).

Jedoch erfolgt der Anstieg der PRA im Glycerin-Modell nur langsam. Sie ist 4 Stunden nach Glycerin-Injektion noch nicht signifikant erhöht (27) und erreicht den Gipfel erst nach etwa 12 bis 20 Stunden (12, 165), zu einem Zeitpunkt also, bei dem das ANV längst etabliert ist (156).

Zudem sinkt die Aktivität wieder trotz fortbestehender Oligo-Anurie (12, 16, 27).

Die Erhöhung der PRA kann somit auch als Folge, nicht nur als Ursache des ANV interpretiert werden.

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, über eine Suppression des RAS Einfluß auf den Verlauf des ANV zu nehmen:

Eine Hemmung der PRA durch Desoxycorticosteron (DOCA) und Natrium-Chlorid-Gabe erbrachte im glycerin-induzierten ANV keine verbesserte Nierenleistung (51).

Ebenfalls erfolglos blieb eine aktive Immunisierung gegen Renin (49) und gegen Angiotensin II (119). Widersprüchliche Ergebnisse lieferten die Versuche zur passiven Immunisierung gegen Angiotensin II: Powell-Jackson et al. (128) sowie Rauh et al. (129) berichten über einen protektiven Effekt von passiv übertragenen Antikörpern gegen Angiotensin II. Oken et al. stellten bei Applikation der gleichen Menge Antikörper innerhalb eines kleineren Volumens keine Änderung im Verlauf des ANV fest (119). Da der günstige Einfluß einer Volumensubstitution schon von Wilson (175) festgestellt worden war, schrieb Oken den von den Voruntersuchern registrierten Schutzeffekt der gleichzeitigen Rehydrierung bei der An-

tikörper-Injektion zu.

Auch die Anwendung von Angiotensin II-Antagonisten zeigte nur in Kombination mit einer Volumensubstitution einen protektiven Effekt (16, 74), während die alleinige Gabe der Antagonisten erfolglos war (12, 16, 43, 66, 74, 144).

Die Untersuchungen machen eine Beteiligung des peripheren RAS am ANV unwahrscheinlich. Da jedoch im juxtaglomerulären Apparat alle Bestandteile des RAS vorhanden sind (65, 113), ist das Wirken eines intrarenalen RAS, das durch Antikörper und Antagonisten nicht erreichbar ist, vorstellbar (117).

Der intrarenale Reningehalt in der Entstehungsphase des ANV wurde jedoch unverändert, ja sogar erniedrigt gefunden (13, 129, 165), obwohl die Reninfreisetzung in dieser Phase nicht erhöht ist (12, 73). Zudem besteht keine Korrelation zwischen der Schwere des ANV und dem intrarenalen Reningehalt (31). Diese Befunde argumentieren gegen eine Beteiligung eines intrarenalen RAS an der Entstehung eines ANV, obgleich sie diese nicht widerlegen.

1.4.2. Vasopressin

Hofbauer et al. berichteten von einem 40-fachen Anstieg der Plasma-Vasopressin-Konzentration im ANV 2 Stunden nach Injektion von Glycerin (75).

Trotz Verminderung des Plasma-Volumens (156) und des Herz-Zeit-Volumens (82) steigt der systemische Blutdruck im glycerin-induzierten ANV an (75), da der periphere Widerstand erhöht ist (82). Nach Hofbauer (75) ist Vasopressin maßgeblich an der Widerstandserhöhung mittels Vasokonstriktion beteiligt.

Es zeigte sich, daß in der isoliert perfundierten Niere, in welcher extrarenale Faktoren (wie auch Vasopressin) eliminiert sind, der im ANV erhöhte renale Widerstand abnimmt (73). Daher ließ sich vermuten,

daß Vasopressin auch maßgeblich an der Erhöhung des renalen Widerstandes im ANV und dadurch eventuell an der Entstehung des ANV teilhaben könnte.

Die Untersuchungen an Diabetes-insipidus-Ratten ergaben jedoch, daß bei diesen Tieren, die kein Vasopressin synthetisieren können, nach Glycerin-Gabe zwar der Blutdruckanstieg ausblieb, und die intrarenale Widerstandserhöhung geringer war als bei normalen Sprague-Dawley-Ratten; dennoch entwickelten sie ein gleichermaßen schweres Nierenversagen (176). Es wurde sogar ein schwererer Verlauf als bei normalen Ratten beobachtet (95).

1.4.3. Adrenerges System

Eine Stimulation des alpha-adrenergen Systems bewirkt eine Zunahme des peripheren und intrarenalen Widerstandes mit vorwiegender Verminderung der kortikalen Durchblutung (167).

Durch eine Noradrenalin-Infusion in eine Nierenarterie konnte ein unilaterales Nierenversagen produziert werden (106, 114).

Das beta-adrenerge System stimuliert die Freisetzung von Renin aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates (139).

Ein Einfluß auf die Entwicklung des ANV über eine direkte Wirkung auf die Hämodynamik oder indirekt über das Renin-Angiotensin-System durch Katecholamine ist daher denkbar.

Der Versuch, die Anurie jenseits der Schädigungsphase des ANV mit Alpha-Blockade zu beseitigen, gelang jedoch nicht (44). Im Glycerin-Modell zeigte sich nach Alpha-Blockade im Gegenteil eine verschlechterte Nierenfunktion (142).

Durch eine Beta-Blockade hingegen war im Ischämie-Modell ein protektiver Effekt zu erzielen (43, 85). Die Wirkung schien aber unabhängig von einer Suppression der Reninfreisetzung zu sein (43).

Im Glycerin-Modell ist durch Beta-Blockade mit Propranolol und Metoprolol in niedriger Dosierung nur bei gleichzeitiger Volumenssubstitution ein leichterer Verlauf des ANV zu beobachten (142).

1.4.4. Prostaglandine

Die mit der Isolierung und chemischen Analysierung von Prostaglandinen aus dem Nierenmark von Kaninchen durch Lee (100) einsetzende intensive Erforschung der Rolle dieser Substanzen in der Nierenphysiologie ergab unter anderem auch Hinweise auf eine Beteiligung an der Pathogenese des ANV.

Prostaglandine (PG) werden vorwiegend im Nierenmark synthetisiert (5, 34), zu einem geringen Teil aber auch in der Rinde (99). Sie werden sofort freigesetzt und nicht gespeichert (98).

Die Biosynthese in der Niere erfolgt aus dem Substrat, Arachidonsäure, welches mittels des Enzym-Komplexes, Prostaglandin-Synthetase, über zyklische Endoperoxid-Zwischenstufen zu PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGA_2 umgebaut wird (179).

Die PG-Synthese kann durch Gabe von Arachidonsäure stimuliert werden (98). Eine Hemmung des Enzyms, Prostaglandin-Synthetase, kann durch antiphlogistische Substanzen wie Aspirin, Meclofenamat und Indometacin erreicht werden (55, 170), wobei in der Niere Indometacin die höchste Wirkungskraft aufweist (57, 122).

Der Metabolismus der PG erfolgt in der Niere hauptsächlich im Kortex (134), wo die Aktivität der PG-abbauenden Enzyme, 15-Hydroxy-Dehydrogenase und Delta-13-Reduktase am höchsten ist (6). PG, die in die Blutbahn gelangen, werden während einer einzigen Lungenpassage zum größten Teil metabolisiert, mit Ausnahme der PG der A-Reihe (78, 111).

Bei der Betrachtung der Wirkung der PG in der Nierenphysiologie sind Unterschiede zwischen den PG-Reihen E, A und F sowie auch artspezifische Variationen zu berücksichtigen (60).

Die Infusion von PG der E- und A-Reihe in eine Nierenarterie hatte eine gesteigerte Natriurese zur Folge (67, 90, 103, 169). Die gleiche Wirkung zeigte auch die Gabe von Arachidonsäure (151).

Umgekehrt bewirkte eine PG-Synthese-Hemmung durch Indometacin eine verminderte Natrium-Ausscheidung (14, 91).

Diese Befunde wurden jedoch von Kirschenbaum und Stein in Frage gestellt, die bei Versuchen an nicht narkotisierten Hunden nach Meclofenamat-Gabe keine Abnahme, sondern eine Erhöhung der Natriurese konstatierten, während die Hämodynamik unverändert blieb (92).

Die differierenden Ergebnisse sind dadurch in Einklang zu bringen, daß man zwei verschiedene Mechanismen, über die PG Einfluß auf die Natrium-Ausscheidung ausüben, annimmt: a) Sie bewirken per se eine vermehrte tubuläre Natriumresorption und damit eine verminderte Natriurese; b) sie kompensieren diesen Effekt durch eine gleichzeitige Änderung der Hämodynamik, so daß sie letztlich natriuretisch wirksam sind.

Weiterhin steigern PG das Urinvolumen und die Ausscheidung von freiem Wasser (3, 90). Diesbezüglich wurde ein Antagonismus zum Antidiuretischen-Hormon über eine Hemmung der Zylo-AMP-Bildung diskutiert (2). Die Notwendigkeit einer differenzierteren Betrachtungsweise ergibt sich jedoch daraus, daß PG in Konzentrationen über 10^7 Mol/l ADH-agonistisch wirksam sind (3).

Indometacin-Gabe verstärkt den ADH-Effekt (14, 102), vermindert somit die Ausscheidung freien Wassers. Da Indometacin in höherer Dosierung auch die Phosphodiesterase hemmt und damit die intrazelluläre Zylo-AMP-Konzentration erhöht (123), muß die antidiuretische Wirkung nicht allein aus einer Hemmung der PG-Synthese resultieren.

Frölich et al. nehmen an, daß ein negativer Rückkopplungsmechanismus zwischen ADH und dem PG-System existiert (56).

Eine diuretische Wirkung der PG könnte ebenso wie die Natriurese auch indirekt durch eine Änderung der Hämodynamik bedingt sein (3).

Der Einfluß der PG auf die Nieren-Hämodynamik wurde intensiv untersucht:

Die intrarenale Gabe von PG der E- und A-Reihe bewirkte eine Vasodilatation in der Niere mit konsekutiver Erhöhung der Nierendurchblutung (90, 103, 169). Der gleiche Effekt zeigt sich auch bei isolierter Perfusion der Niere, die mit einem Anstieg der Konzentration endogen gebildeter PG einhergeht (86, 171). Die Gabe von Arachidonsäure erhöht die renale Durchblutung ebenso (60, 151).

Charakteristisch für die PG-Wirkung ist ein vornehmlicher Anstieg der Durchblutung in den inneren, juxtamedullären Anteilen des Kortex und im Mark (59, 86).

Im Gegensatz dazu vermindert sich die renale Durchblutung nach Indometacin-Applikation sowohl in der isolierten Niere (86, 87, 91, 101, 171), als auch in der Niere in situ von narkotisierten Hunden (4, 14, 93, 172) und nicht narkotisierten Kaninchen (17). Auch dabei erfolgt eine Umverteilung des Blutflusses, jedoch mit einem relativen Anstieg der Durchblutung der äußeren Rinde (17, 87, 91, 93).

Die Gabe von Indometacin bei nicht narkotisierten Hunden hatte jedoch keine hämodynamische Änderung zur Folge (92, 179). Auch konnte kein Einfluß der PG bzw. von Indometacin auf die Autoregulation der Niere registriert werden (4, 18, 91, 172).

Daraus folgerte man, daß das PG-System unter physiologischen Bedingungen nur wenig Anteil an der Regulation der Nierendurchblutung hat, daß vielmehr erst ein Stimulus, der eine renale Vasokonstriktion bewirkt, wie etwa Isolation der Niere oder Narkose, zu einer Freisetzung von PG führt (3, 112).

Eine sich daraus ergebende defensive Rolle der PG wurde auch durch folgende Untersuchungsergebnisse demonstriert:

Maßnahmen, die eine verminderte renale Durchblutung bewirken, verursachen eine erhöhte PG-Produktion bzw. -Freisetzung, die sich in einer erhöhten PG-Konzentration im Nierenvenenblut dokumentierte. Dies zeigte sich bei Abklemmung der Nierenarterie (109), Nor-

adrenalin-Infusion in eine Nierenarterie (110), Angiotensin II-Infusion (108) und Stimulation der Nervi renales (42).

PG verminderten die vasokonstriktorischen Effekte von Noradrenalin (46, 69), von Angiotensin II (1, 29, 46) und Nervenstimulation (29, 46). Eine PG-Synthese-Hemmung bei renaler Ischämie erhöhte den Widerstand der Nierengefäße merklich (135). Durch Indometacin-Gabe wurde auch der vasokonstriktorische Effekt von Angiotensin II (135) und Noradrenalin (28) verstärkt. Die renale Vasokonstriktion nach hämorrhagischer Hypotension wurde durch Indometacin verstärkt und verlängert (18, 35).

Die Vermutung von McGiff (110), daß die PG mit den vasokonstriktorischen Systemen in der Niere innerhalb eines negativen Rückkopplungsmechanismus zusammenwirken, wurde durch die Untersuchung der Interaktion zwischen PG- und Renin-Angiotensin-System unterstützt:

Eine Infusion von PG der E-Reihe oder der Vorstufe, Arachidonsäure, bewirkt eine erhöhte Freisetzung von Renin (7, 58, 79, 178) mit einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität. Hemmung der PG-Synthese wiederum reduziert die Reninfreisetzung und PRA (7, 79, 131, 178).

Fine (45) war der erste, der aus dem Antagonismus zwischen dem PG-System auf der einen und den vasokonstriktorischen Systemen auf der anderen Seite auf eine pathogenetische Rolle der PG im ANV schloß. Nach seiner Hypothese bewirkt eine ischämische Schädigung der Niere im ANV unter anderem auch eine Störung der PG-Synthese und somit einen relativen PG-Mangel. Durch das Überwiegen vasokonstriktorischer Einflüsse resultiert eine kortikale Ischämie und folglich ein Abfall der GFR.

Diese Vorstellung wurde unterstützt durch die Messung einer verminderten PGA-Konzentration während des ANV (61).

Beim ANV im Glycerin- und Sublimat-Modell fand sich jedoch eine erhöhte PGE-Konzentration (164). Damit vereinbar wäre beispielsweise, daß die PG durch Umverteilung der Durchblutung in Richtung Nieren-

mark - im Gegensatz zu Fine's Hypothese - einen negativen Effekt auf die kortikale Durchblutung im Verlauf des ANV ausüben.

Eine andere Vorstellung von Oken (116) geht davon aus, daß PG, die intrarenal hauptsächlich im Mark synthetisiert werden, normalerweise auf dem Weg durch die Henle'sche Schleife an die Macula densa gelangen und dort die kortikale Durchblutung zusammen mit dem Renin-Angiotensin-System bestimmen. Bei Sistieren der GFR und des Harnflusses durch die Tubuli im ANV könnten sie den Ort ihrer Wirkung nicht mehr erreichen und es käme somit zum Überwiegen vasokonstriktorischer Einflüsse.

Eine protektive Wirkung renomedullärer Autotransplantate bei Kaninchen im Ischämie-Modell wurde auf die Aktivität zirkulierender PG, die in den interstitiellen Zellen der Transplantate gebildet werden, zurückgeführt (70).

Die direkte Gabe von PG im ANV des Menschen und in verschiedenen Tiermodellen zeigte zum Teil widersprüchliche Ergebnisse:

Infusion von PGE_1 in eine Nierenarterie während des ANV beim Menschen verursachte zwar eine wesentliche Verbesserung der Durchblutung in der Niere, aber keine Diurese (130). Die dabei gleichbleibend niedrige GFR wurde von Reubi und Vorburger einer efferenten Vasodilatation zugeschrieben.

PGE_1 -Infusion in eine Nierenarterie des Hundes im Noradrenalin-Modell bewirkte ebenfalls keine Verbesserung der Kreatinin-Clearance, aber eine erhöhte kortikale Durchblutung und ein erhöhtes Urinvolumen (114).

Die systemische Applikation von PGA zeigte keine protektive Wirkung im Verlauf des glycerin- und uranyl-nitrat-induzierten ANV (33). Dasselbe gilt auch für das Ischämie-Modell (43).

Ein überraschendes Ergebnis brachte die Untersuchung von Mauk et al., die bei intrarenaler Infusion von PGE_2 bei Hunden im Uranyl-

Nitrat-Modell trotz Verbesserung der renalen Durchblutung keine Erhöhung der Kreatinin-Clearance vorfanden, im Noradrenalin-Modell jedoch umgekehrt eine merkliche Erhöhung der GFR ohne Durchblutungsverbesserung (106). Dies mag als Hinweis dafür betrachtet werden, daß PG einen Schutzeffekt im ANV unabhängig von ihrer hämodynamischen Wirkung ausüben könnten.

Werb et al. stellten im glycerin-induzierten ANV bei Ratten fest, daß die i.v. Gabe von PGE_2 die Nierenfunktion deutlich verbesserte (174). Die Untersucher vertraten die Meinung, daß für den Schutzeffekt eine Vasodilatation und/ oder ein Einfluß auf die glomeruläre Permeabilität durch PG verantwortlich sei.

Der von Wilson (175) beschriebene protektive Effekt einer Kochsalzinfusion im Glycerin-Modell konnte durch Indometacin aufgehoben und durch anschließende Gabe von PGE_2 wieder erhalten werden (125). Da Kochsalzinfusion von einer vermehrten Freisetzung von PG begleitet ist (124), schlossen Papanicolaou et al. daraus, daß dieser Schutzeffekt über das PG-System vermittelt wird (125).

Auch für die protektive Wirkung chronischer Kochsalzbelastung wurde die Vermutung geäußert, sie sei über PG vermittelt (19, 154). Es wurden jedoch bei chronischer Kochsalzbelastung niedrige Plasma-PG-Konzentrationen gemessen (161, 180).

Die Hemmung der PG-Synthese im ANV erbrachte gleichfalls unterschiedliche Ergebnisse:

Indometacin hatte eine Verschlimmerung des ANV bei Kaninchen nach Glycerin-, nicht aber nach Sublimat-Gabe zur Folge (166). Torres folgerte aus diesem Effekt, der allein im zirkulatorischen ANV-Modell auftrat, daß die aggravierende Wirkung von Indometacin auf einer vermehrten Vasokonstriktion beruhe und umgekehrt eine protektive Wirkung der endogen gebildeten PG auf Vasodilatation.

Der Verlauf des Nierenversagens bei Ratten ließ sich durch Indometacin in Torres' Versuchen jedoch nicht beeinflussen (163).

Es sind also in der Beurteilung der Rolle in der Niere gebildeter PG während des ANV sowohl spezies- als auch modellspezifische Unterschiede zu berücksichtigen.

Über den Mechanismus eines möglichen Schutzeffektes der PG im ANV besteht keine Klarheit. Neben einer vasodilatatorischen Wirkung kommt auch ein Einfluß über eine induzierte Natriurese und Diurese oder eine Veränderung der glomerulären Kapillar-Permeabilität in Frage.

1.5. Wiederholtes akutes Nierenversagen

Von Hayes et al. wurde berichtet, daß Ratten in der Erholungsphase nach einem glycerin-induzierten ANV nach einer zweiten Injektion von Glycerin am 7. bzw. am 35. Tag praktisch kein weiteres ANV entwickeln (68).

Das gleiche Phänomen zeigte sich im Sublimat-Modell (38), ebenso bei Kombination beider Modelle (121).

Was die Tiere vor der Entwicklung eines wiederholten Nierenversagens bewahrte, war nicht zu klären.

Der Schutzeffekt beruht nicht auf einer verminderten Hämolyse nach der zweiten Glycerin-Injektion und nicht auf einer osmotischen Diurese der funktionierenden Nephronen in der Erholungsphase (68). Man vermutete daher eine veränderte Reaktion der Nierengefäße gegenüber dem zweiten Stimulus.

Eine Unempfindlichkeit der Gefäße gegenüber Angiotensin II in der Erholungsphase nach Glycerin-Injektion konnte jedoch ausgeschlossen werden (177).

Eine Reninverarmung der Nieren, die als Schutzeffekt bei chronischer Kochsalzbelastung diskutiert worden war, trat nach dem ersten ANV nicht auf; vielmehr wurden normale bis erhöhte Reninwerte gemessen (121).

Auch eine verminderte Freisetzung von Renin oder eine geringere Plasma-Angiotensinogen-Konzentration kann nicht für das Phänomen verantwortlich sein (26).

Perez-Garcia et al. beobachteten eine partielle Linderung des ANV im Glycerin-Modell bei Ratten mit verminderter Nierenmasse nach unilateraler Nephrektomie (127). Eine Verminderung funktionsfähigen Nierengewebes liegt auch in der Erholungsphase nach dem ANV vor (120). Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen der Höhe des Serum-Harnstoff-Anstieges nach der ersten und der zweiten Glycerin-Injektion, was bedeutet, daß der Schutzeffekt nicht vom Grad bzw. Umfang der vorausgegangenen Schädigung abhängt (121).

Bei einem anderen Zugang zur Frage des Schutzeffektes griffen Carvalho et al. die Idee einer vermehrten intravasalen Gerinnung als Ursache des ANV (173) auf: Auch im Urin von Tieren nach der zweiten Glycerin-Injektion konnten sie vermehrt Fibrinogen-Spaltprodukte nachweisen (25). Dies ist vereinbar mit der Hypothese, daß die Nieren gegenüber vasoaktiven Peptiden, die bei der intravasalen Gerinnung freigesetzt werden und die Oligo-Anurie mitverursachen, nach der zweiten Injektion eine verminderte Empfindlichkeit aufweisen.

Die vorliegende Arbeit schließlich geht von der Vorstellung aus, daß das Prostaglandin-System Anteil an dem Schutzeffekt nach der erstmaligen Glycerin-Injektion hat. Es wäre beispielsweise denkbar, daß im Verlauf des vorangegangenen ANV eine Enzyminduktion stattfindet, die bei der zweiten Glycerin-Injektion zu einer vermehrten Freisetzung von PG führt. Die für das einmalige ANV diskutierten PG-Effekte bezüglich Hämodynamik, Membranpermeabilität, Natriurese und Diurese könnten der Entwicklung eines wiederholten ANV entgegenwirken.

1.6. Fragestellung

Es sollte geprüft werden, ob durch eine Hemmung der Prostaglandin-Synthese mit Indometacin ein Einfluß auf das durch Glycerin induzierte akute Nierenversagen der Ratte a) bei einmaliger Glycerin-Injektion, b) bei wiederholter Injektion von Glycerin am siebten Tag nach der ersten Injektion zu nehmen ist.

2. Methodik

Die Untersuchungen wurden an männlichen Sprague-Dawley-Ratten (SIV 50, Firma Dr. Ivanovas, Kisslegg) mit einem Körpergewicht zwischen 165 und 198 Gramm vorgenommen.

Die Tiere hatten freien Zugang zu Futter (Altromin-Standard, Eiweißgehalt 19%, Kochsalzgehalt 2 g/kg) und Trinkwasser (Leitungswasser).

Der Untersuchungsangab erfolgte gemäß den Protokollen A und B.

2.1. Protokoll A

2.1.1. Einbringen eines Venenkatheters

In Äther-Narkose wurde am rechten Oberschenkel der Versuchstiere die Vena femoralis freipräpariert und unterbunden. Proximal der Unterbindungsstelle wurde ein Polyäthylen-Katheter (PE 10) in die Vene eingeführt und bis zur Vena cava inferior vorgeschoben. Ein an den PE 10-Katheter angeschweißter PE 50-Katheter wurde aus dem Nacken ausgeleitet, mit einer 0,9 %igen Natrium-Chlorid-Lösung, die 50 E/ml Heparin enthielt, instilliert und verknötet.

Anschließend verblieben die Versuchstiere für sechs Tage in Makrolon-Einzelkäfigen. Futter und Wasser waren frei zugänglich.

Das Gewicht der Tiere sowie Futter- und Trinkwasserverbrauch wurden alle 24 Stunden überprüft.

Tiere, die bis zum 6. postoperativen Tag nicht mindestens 20 Gramm an Körpergewicht zugenommen hatten, wurden vom weiteren Versuchsaufbau ausgeschlossen.

2.1.2. Dehydrierungsphase (= Periode 0)

Am 6. postoperativen Tag wurden die Versuchstiere in einen Stoffwechselkäfig (Modell Altromin) umgesetzt. In den folgenden 24 Stunden (= Periode 0) erfolgte ein Futter- und Wasserentzug.

2.1.3. Auslösung des akuten Nierenversagens

Nach 24-stündiger Dehydrierung, am Ende von Periode 0, erhielten zwei Versuchstier-Gruppen in Äther-Narkose in die Muskulatur beider Hinterpfoten eine Injektion von 10 ml/kg Körpergewicht einer 50 %igen Lösung von Glycerin in Aqua destillata (maßgebend war das Gewicht vor der Dehydrierung).

Zwei andere Gruppen bekamen 10 ml/kg Körpergewicht einer isotonen Kochsalzlösung anstelle von Glycerin-Lösung injiziert.

2.1.4. Applikation von Indometacin

Jeweils eine der mit Glycerin- bzw. Kochsalzlösung behandelten Gruppen erhielt unmittelbar nach der intramuskulären Injektion eine Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht Indometacin in 0,01 molarer wässriger Lösung (Zubereitungsvorschrift siehe 2.4.) intravenös durch den eingebrachten Katheter.

Die beiden anderen Gruppen bekamen eine entsprechende Menge des Lösungsmittels für Indometacin, 0,01 molares Natrium-Carbonat in Aqua destillata (siehe 2.4.).

2.1.5. Untersuchungsgang in Periode 1 und 2

Nach der Injektion von Indometacin bzw. Lösungsmittel wurden die Tiere wieder in die Stoffwechselkäfige gesetzt. Damit begann Periode 1. In dieser Phase erhielten die Tiere weiterhin weder Futter noch Wasser. Acht Stunden später, mit Beginn von Periode 2, wurde den Tieren wieder freier Zugang zu Trinkwasser gewährt. Nach Ablauf von Periode 2, 24 Stunden nach den Injektionen, wurden die Versuche mit Blutentnahme aus der Vena cava inferior nach abdominalem Medianschnitt in Äther-Narkose beendet.

Der Versuchsablauf nach Protokoll A gliedert sich somit wie folgt:

- Periode 0: 24-stündige Dehydrierung
- Injektion von Glycerin- bzw. Kochsalzlösung und Indometacin bzw. Lösungsmittel
- Periode 1: 0 bis 8 Stunden nach Injektion
- Periode 2: 8 bis 24 Stunden nach Injektion

Der Urin wurde in jeder Periode getrennt gesammelt.

2.1.6. Bestimmungen

Es wurden bestimmt:

- Urinvolumen jeder Periode
- Trinkmenge der Tiere in Periode 2
- Körpergewicht der Tiere vor und nach jeder Periode
- Nierengewicht nach Blutentnahme
- Hämatokrit

Im Urin sämtlicher Sammelperioden und im 24 Stunden nach Injektion entnommenen Serum wurden folgende Parameter bestimmt:

- Osmolalität
(kryoskopisch mittels Halbmikroosmometer, Firma Knauer)
- Natrium und Kalium
(flammenphotometrisch, Kline flame, Firma Beckmann)
- Kreatinin
(Biochemikatestkombination, Firma Boehringer GmbH)
- Harnstoff
(Biochemikatestkombination, Firma Boehringer GmbH)

Berechnet wurden Gesamtsoluta-Ausscheidung und Natriumkonzentration in Urin und Serum.

2.2. Protokoll B

Der Versuchsablauf entsprach bis zum 6. postoperativen Tag dem in Protokoll A beschriebenen. Von da ab ergaben sich für Protokoll B folgende Änderungen:

2.2.1. Erste Dehydrierungsphase

Am 6. postoperativen Tag erfolgte ein 24-stündiger Entzug von Futter und Wasser. Hierbei verblieben die Tiere in den Makrolon-Einzelkäfigen.

2.2.2. Auslösung des ersten akuten Nierenversagens

Nach der Dehydrierung erhielten zwei Versuchstier-Gruppen eine Injektion von 10 ml/kg Körpergewicht einer 50 %igen Lösung von Glycerin in Aqua destillata.

Dann wurden beide Gruppen wieder in die Makrolon-Käfige zurückversetzt und der Wasserentzug beibehalten.

Nach Ablauf von 8 Stunden erhielten die Tiere wieder frei Zugang zu Trinkwasser und 24 Stunden nach der Glycerin-Injektion auch zu Altromin-Futter.

Bis zum 13. postoperativen Tag wurden täglich das Gewicht der Tiere sowie Futter- und Wasserverbrauch kontrolliert.

2.2.3. Zweite Dehydrierungsphase

Am 6. Tag nach der erstmaligen Glycerin-Injektion (= 13. postoperativer Tag) wurden die Tiere in Stoffwechsel-Käfige umgesetzt. Ratten, die bis zu diesem Tag nicht mindestens 95% ihres Gewichtes vom Tag vor der ersten Dehydrierung wieder erreicht hatten, wurden vom weiteren Versuchsablauf ausgeschlossen. Dann folgte die zweite 24-stündige Dehydrierungsphase (= Periode 0) mit erneutem Futter- und Wasserentzug.

2.2.4. Auslösung des zweiten akuten Nierenversagens

Nach Ablauf der zweiten Dehydrierungsphase erhielten beide Versuchsgruppen erneut 10 ml/kg Körpergewicht 50 %iges Glycerin i.m.

Unmittelbar danach wurde der einen Gruppe 10 mg/kg Körpergewicht Indometacin, der anderen Gruppe eine entsprechende Menge Lösungsmittel intravenös appliziert.

Der weitere Versuchsablauf von Periode 1 und Periode 2 (0 bis 24 Stunden nach Indometacin- bzw. Lösungsmittelgabe) mit Urinsammlung, Blutentnahme sowie vorgenommenen Bestimmungen entsprach dann wieder dem in Protokoll A geschilderten (siehe 2.1.5. und 2.1.6.).

2.3. Untersuchte Gruppen

Protokoll A:

Gruppe 1: am 7. postoperativen Tag Injektion von Kochsalzlösung i.m. und Lösungsmittel i.v.

Gruppe 2: am 7. postoperativen Tag Injektion von Kochsalzlösung i.m. und Indometacin i.v.

Gruppe 3: am 7. postoperativen Tag Injektion von Glycerin i.m. und Lösungsmittel i.v.

Gruppe 4: am 7. postoperativen Tag Injektion von Glycerin i.m. und Indometacin i.v.

Protokoll B:

Gruppe 5: am 7. postoperativen Tag Injektion von Glycerin i.m. und am 14. postoperativen Tag Injektion von Glycerin i.m. und Lösungsmittel i.v.

Gruppe 6: am 7. postoperativen Tag Injektion von Glycerin i.m. und am 14. postoperativen Tag Injektion von Glycerin i.m. und Indometacin i.v.

2.4. Lösungsvorschrift für Indometacin

Das verwendete Indometacin wurde von der Firma Sharp & Dohme, München hergestellt.

Die Lösung soll am Injektionstag frisch zubereitet werden.

Man benötigt: 35,7 mg Indometacin

11,4 mg Natrium-Carbonat

10,0 ml Aqua destillata

Man geht wie folgt vor:

1. Indometacin wird in etwa 1,5 ml Aqua destillata dispergiert.
2. Natrium-Carbonat wird in 2 ml Aqua destillata gelöst.
3. Die Natrium-Carbonat-Lösung wird zum Indometacin-Wasser-Gemisch gegeben.
4. Dies soll eine gelbe Lösung mit pH 9 ergeben, welche etwas schäumen kann.
5. Etwa 10 Minuten schütteln, bis das meiste Indometacin gelöst ist.
6. Dann Aqua destillata ad 10 ml zugeben.
7. Nochmals 15 bis 20 Minuten schütteln.

2.5. Statistik

Die Prüfung auf Signifikanz der Untersuchungsergebnisse erfolgte mit dem Student-Test.

Im folgenden werden Mittelwert und Standardabweichung ($\bar{M} \pm SD$) sowie Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5% ($p < 0,05$), 1% ($p < 0,01$) und 0,1% ($p < 0,001$) angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Untersuchungen nach Protokoll A

Die Untersuchungen nach Protokoll A wurden an 39 Tieren vorgenommen. Die Gesamtzahl verteilte sich auf 4 Versuchsgruppen wie folgt:

Gruppe 1: n = 8

Gruppe 2: n = 7

Gruppe 3: n = 12

Gruppe 4: n = 12

3.1.1. Einfluß von Indometacin auf die Nierenfunktion bei dehydrierten Tieren

a) Urinausscheidung in Periode 1

Das Urinvolumen in der Zeit von 0 bis 8 Stunden nach intramuskulärer Injektion von physiologischer Kochsalzlösung und intravenöser Gabe von Lösungsmittel für Indometacin betrug $2,85 \pm 1,0$ ml/8 Std. (Gruppe 1). Nach Gabe von Kochsalzlösung und Indometacin (Gruppe 2) war das Urinvolumen demgegenüber mit $1,33 \pm 0,61$ ml/8 Std. signifikant vermindert ($p < 0,01$).

Trotz einer signifikant höheren Urin-Osmolalität von 1363 ± 192 mosmol/kg gegenüber 964 ± 154 mosmol/kg ($p < 0,001$) war die Gesamtsoluta-Ausscheidung der mit Indometacin behandelten Tiere geringer ($p < 0,05$) als bei den mit Lösungsmittel behandelten ($1,72 \pm 0,60$ mosmol/8 Std. gegenüber $2,65 \pm 0,73$ mosmol/8 Std.).

Bei nicht verschiedener Urin-Natrium-Konzentration (siehe Tabelle 1) schied Gruppe 2 nach Indometacin-Gabe in Periode 1 mit $0,177 \pm 0,084$ mval/8 Std. weniger Natrium aus als Gruppe 1 mit $0,356 \pm 0,140$ mval/8 Std.

Tabelle 1

Urin-Volumen (V), Urin-Osmolalität (U-osmol), Gesamtsolute-Ausscheidung (U-osmol x V), Urin-Natrium-Konzentration (U-Na⁺) und Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ x V) in Periode 1 (0 bis 8 Std. nach i.m. Injektion von NaCl und i.v. Injektion von Indometacin (Indo) bzw. Lösungsmittel (LM)).

Gruppe	1 (NaCl und LM)	2 (NaCl und Indo)
n	8	7
V ml/8 Std.	2,85 ± 1,0	1,33 ^{xx} ± 0,61
U-osmol mosmol/kg	964 ± 154	1363 ^{xxx} ± 192
U-osmol x V mosmol/8 Std.	2,65 ± 0,73	1,72 ^x ± 0,60
U-Na ⁺ mval/l	123 ± 19	177 ± 134
U-Na ⁺ x V mval/8 Std.	0,356 ± 0,140	0,177 ^{xx} ± 0,084

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere

^x signifikant verschieden von Gruppe 1;

^x = p < 0,05

^{xx} = p < 0,01

^{xxx} = p < 0,001

b) Serum-Konzentrationen 24 Stunden nach Injektion von Kochsalzlösung und Indometacin

Bei Gruppe 2 fand sich 24 Stunden nach der Injektion von Kochsalzlösung und Indometacin eine Serum-Harnstoff-Konzentration von $42 \pm 4,0$ mg %, die signifikant ($p < 0,05$) erhöht war gegenüber Gruppe 1 mit einer Konzentration von 34 ± 8 mg % nach Lösungsmittel-Gabe.

Als erniedrigt ($p < 0,01$) gegenüber Gruppe 1 erwies sich andererseits die Serum-Natrium-Konzentration nach Indometacin bei Gruppe 2 (138 ± 3 mval/l gegenüber 143 ± 2 mval/l).

Nicht verschieden zwischen beiden Gruppen waren die Serumkonzentration von Kreatinin, die Osmolalität des Serums sowie der Hämatokrit (siehe Tabelle 2).

3.1.2. Einfluß von Indometacin auf das erstmalige glycerin-induzierte akute Nierenversagen

a) Urin-Ausscheidung in Periode 0

Während der Dehydrierungsphase, 24 Stunden vor Glycerin-Injektion, zeigte sich bezüglich der Urin-Ausscheidungs-Parameter kein statistisch zu sichernder Unterschied zwischen Gruppe 3 und 4.

Bei einem Harnvolumen von $6,2 \pm 1,8$ ml/24 Std. betrug bei Gruppe 3 die Gesamtsoluta-Ausscheidung $8,3 \pm 1,7$ mosmol/24 Std., die Ausscheidung von Natrium $0,64 \pm 0,16$ mval/24 Std., von Kreatinin $3,3 \pm 0,8$ mg/24 Std. und von Harnstoff 321 ± 65 mg/24 Std.

Die entsprechenden Werte von Gruppe 4 sind aus Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 2

Serum-Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Natrium,
Serum-Osmolalität und Hämatokrit 24 Stunden nach Injektion
von NaCl und Indometacin (Indo) bzw. Lösungsmittel (LM).

Gruppe	1 (NaCl und LM)	2 (NaCl und Indo)
n	8	7
Harnstoff mg %	34 ± 8	42 ^x ± 4
Kreatinin mg %	0,76 ± 0,1	0,85 ± 0,1
Osmolalität mosmol/kg	301 ± 6	298 ± 7
Natrium mval/l	143 ± 2	138 ^{xx} ± 3
Hämatokrit %	47,5 ± 1,2	46,0 ± 2,0

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere

^x signifikant verschieden von Gruppe 1; ^x = p < 0,05
^{xx} = p < 0,01

Tabelle 3

Urin-Volumen (V), Urin-Osmolalität (U-osmol), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol $\times$ V), Urin-Natrium-Konzentration (U-Na⁺), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ $\times$ V), Kreatinin-Ausscheidung (U-Kreatinin) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea) während Periode 0 (24 Stunden vor Injektion von Glycerin (Gly) und Indometacin (Indo) bzw. Lösungsmittel (LM)).

Gruppe	3 (Gly und LM)	4 (Gly und Indo)
n	12	12
V ml/24 Std.	6,2 $\pm$ 1,8	5,2 $\pm$ 1,1
U-osmol mosmol/kg	1372 $\pm$ 170	1483 $\pm$ 119
U-osmol $\times$ V msomol/24 Std.	8,3 $\pm$ 1,7	7,6 $\pm$ 1,3
U-Na ⁺ mval/l	106 $\pm$ 21	121 $\pm$ 32
U-Na ⁺ $\times$ V mval/24 Std.	0,64 $\pm$ 0,16	0,62 $\pm$ 0,16
U-Kreatinin mg/24 Std.	3,3 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 0,7
U-urea mg/24 Std.	321 $\pm$ 65	304 $\pm$ 61

(M) $\pm$ SD ; n = Anzahl der Tiere

b) Urin-Ausscheidung in Periode 1

In der Zeit zwischen 0 und 8 Stunden nach Glycerin-Injektion war das Harnvolumen der zusätzlich mit Indometacin behandelten Gruppe 4 mit $0,03 \pm 0,06$ ml/8 Std. signifikant niedriger ($p < 0,001$) als das von Gruppe 3 mit $3,4 \pm 3,0$ ml/8 Std., welche nach Glycerin lediglich Lösungsmittel erhalten hatte.

Die Gesamtsoluta-Ausscheidung mithin die Ausscheidung von Natrium und Kreatinin sanken bei Gruppe 4 nach Indometacin-Gabe auf den Null-Wert ab, während die Harnstoff-Ausscheidung noch $0,18 \pm 0,58$ mg/8 Std. betrug.

Signifikant höher (jeweils $p < 0,01$) lagen alle Ausscheidungsraten bei Gruppe 3, welche in 8 Stunden eine Ausscheidung von $2,51 \pm 2,79$ mosmol Gesamtsoluta, $0,027 \pm 0,027$ mval Natrium, $0,62 \pm 0,59$ mg Kreatinin und $36,8 \pm 41,0$ mg Harnstoff aufwies.

c) Urin-Ausscheidung in Periode 2

In der Phase zwischen 8 und 24 Stunden nach Glycerin-Injektion war das Urinvolumen bei Gruppe 4, welche zusätzlich Indometacin erhalten hatte, mit $5,7 \pm 7,5$ ml/16 Std. nicht mehr signifikant erniedrigt gegenüber $9,2 \pm 8,4$ ml/16 Std. bei Gruppe 3.

Ebenfalls nicht verschieden zwischen beiden Versuchsgruppen waren in Periode 2 die Gesamtsoluta-Ausscheidung und Urin-Osmolalität, sowie Natrium-Konzentration und Natrium-Ausscheidung (siehe Tabelle 5).

Jedoch war die Ausscheidung von $0,5 \pm 0,4$ mg Kreatinin und 35 ± 39 mg Harnstoff in 24 Stunden bei Gruppe 4 immer noch geringer als bei Gruppe 3 mit $1,1 \pm 0,6$ mg Kreatinin ($p < 0,01$) und 82 ± 64 mg Harnstoff ($p < 0,05$).

Tabelle 5

Urin-Volumen (V), Urin-Osmolalität (U-osmol), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol x V), Urin-Natrium-Konzentration (U-Na⁺), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ x V), Kreatinin-Ausscheidung (U-Kreatinin) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea) während Periode 2 (8 bis 24 Stunden nach Injektion von Glycerin (Gly) und Indometacin (Indo) bzw. Lösungsmittel (LM)).

Gruppe	3 (Gly und LM)	4 (Gly und Indo)
n	12	12
V ml/16 Std.	9,2 ± 8,4	5,7 ± 7,5
U-osmol mosmol/kg	354 ± 146	258 ± 100
U-osmol x V mosmol/16 Std.	2,43 ± 1,38	1,36 ± 1,47
U-Na ⁺ mval/l	15,9 ± 14,2	25,7 ± 18,5
U-Na ⁺ x V mval/16 Std.	0,11 ± 0,07	0,12 ± 0,12
U-Kreatinin mg/16 Std.	1,1 ± 0,6	0,5 ^{xx} ± 0,4
U-urea mg/16 Std.	82 ± 64	35 ^x ± 39

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere

^x signifikant verschieden von Gruppe 3; ^x = p < 0,05

^{xx} = p < 0,01

d) Gewichtsänderungen bei den Tieren in Periode 0, 1 und 2

In der Dehydrierungsphase verloren die Tiere von Gruppe 3 und 4 gleichermaßen an Gewicht (siehe Tabelle 6).

Nach der Injektion von Glycerin und anhaltendem Wasserentzug in Periode 1 betrug der Gewichtsverlust bei den mit Indometacin behandelten Versuchstieren im Mittel $1,2 \pm 0,8$ g und war damit signifikant geringer als bei den mit Lösungsmittel behandelten Tieren, welche durchschnittlich $4,6 \pm 2,8$ g abnahmen ($p < 0,001$).

Während Periode 2, in welcher den Tieren wieder freier Zugang zu Wasser gewährt worden war, war für beide Gruppen bei gleicher durchschnittlicher Trinkmenge von 17,4 ml/16 Std. eine Gewichtszunahme mit breiter Streuung ohne signifikanten Unterschied zu verzeichnen (siehe Tabelle 6).

e) Serum-Konzentrationen 24 Stunden nach Glycerin-Injektion

Die mit Indometacin behandelte Gruppe 4 wies 24 Stunden nach der Injektion mit einem Wert von 327 ± 50 mg % eine signifikant höhere Serum-Harnstoff-Konzentration auf als die mit Lösungsmittel behandelte Gruppe 3 mit 228 ± 54 mg % ($p < 0,001$).

Mit $3,9 \pm 0,5$ mg % hatte Gruppe 4 auch eine höhere Serum-Kreatinin-Konzentration als Gruppe 3 mit $2,9 \pm 0,8$ mg % ($p < 0,01$).

Im Gegensatz dazu war die Natrium-Konzentration des Serums nach Indometacin-Gabe niedriger als nach Lösungsmittel-Gabe (127 ± 9 mval/l gegenüber 135 ± 5 mval/l) ($p < 0,05$).

Nicht verschieden waren zwischen Gruppe 3 und 4 die Serum-Osmolalität und der Hämatokrit (siehe Tabelle 7).

f) Nierengewicht

Das Gesamtnierengewicht 24 Stunden nach Glycerin-Injektion war nach zusätzlicher Indometacin- und Lösungsmittel-Gabe gleich und zwar bei beiden Gruppen $2,1 \pm 0,3$ g.

Tabelle 6

Körpergewichtsänderungen (Δ KG) der Tiere
in Periode 0, 1 und 2 von Gruppe 3 und 4

Gruppe	3 (Gly und LM)	4 (Gly und Indo)
n	12	12
Δ KG in Periode 0 g	- 26,5 $\pm$ 3,5	- 24,7 $\pm$ 1,7
Δ KG in Periode 1 g	- 4,6 $\pm$ 2,8	- 1,2 ^{xxx} $\pm$ 0,8
Δ KG in Periode 2 g	+ 0,8 $\pm$ 4,0	+ 3,5 $\pm$ 5,1

MW $\pm$ SD ; n = Anzahl der Tiere

^{xxx} signifikant verschieden von Gruppe 3; $p < 0,001$

Tabelle 7

Serum-Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Natrium, Serum-Osmolalität, Hämatokrit und Gesamtnierengewicht
24 Stunden nach Injektion von Glycerin (Gly) und Indometacin (Indo) bzw. Lösungsmittel (LM).

Gruppe	3 (Gly und LM)	4 (Gly und Indo)
n	12	12
Harnstoff mg %	228 ± 54	327 ^{xxx} ± 50
Kreatinin mg %	2,9 ± 0,8	3,9 ^{xx} ± 0,5
Osmolalität mosmol/kg	311 ± 12	316 ± 20
Natrium mval/l	135 ± 5	127 ^x ± 9
Hämatokrit %	39 ± 2	40 ± 1
Gesamtnieren- gewicht g	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3

MW ± SD ; n = Anzahl der Tiere

x^{*} signifikant verschieden von Gruppe 3; x^{*} = p < 0,05
 xx^{*} = p < 0,01
 xxx^{*} = p < 0,001

3.2. Ergebnisse der Untersuchungen nach Protokoll B

3.2.1. Kriterien für eine wiederholte Glycerin-Injektion

Von 53 Versuchstieren, die am 7. postoperativen Tag eine intramuskuläre Glycerin-Injektion erhalten hatten, erreichten bis zur zweiten Dehydrierungsphase beginnend am 13. postoperativen Tag 24 Tiere nicht die geforderten 95% ihres Ausgangsgewichtes vor der ersten Dehydrierung.

Bis zu diesem Zeitpunkt verstarben zwei Tiere und bei drei weiteren Tieren waren die eingebrachten Katheter nicht mehr frei durchgängig.

Die Untersuchungen nach Protokoll B wurden an den verbliebenen 24 Tieren durchgeführt. Sie wurden aufgeteilt in:

Gruppe 5: n = 12

Gruppe 6: n = 12

3.2.2. Einfluß von Indometacin auf das wiederholte glycerin-induzierte akute Nierenversagen

a) Urinausscheidung in Periode 0 (= 2. Dehydrierungsphase)

In der wiederholten Dehydrierungsphase, 24 Stunden vor der zweiten Injektion von Glycerin, zeigte sich zwischen Gruppe 5 und 6, welche beide am 7. postoperativen Tag Glycerin intramuskulär erhalten hatten, ein Unterschied hinsichtlich Urinvolumen und Gesamtsoluta-Ausscheidung.

Gruppe 6, die nach der Dehydrierung Indometacin erhalten sollte, lag mit einem Harnvolumen von $7,2 \pm 1,4$ ml/24 Std. und einer Aus-

scheidung an Gesamtsoluta von $8,8 \pm 1,2$ mosmol/24 Std. niedriger als Gruppe 5, die Lösungsmittel erhalten sollte, mit $9,0 \pm 2,2$ ml/24 Std. Harnvolumen und $10,0 \pm 1,5$ mosmol/24 Std. Gesamtsoluta-Ausscheidung.

Die Urin-Osmolalität, die Exkretion von Natrium, Kreatinin und Harnstoff differierten jedoch nicht (siehe Tabelle 8).

h) Urinausscheidung in Periode 1

Nach der zweiten i.m. Injektion von Glycerin und anschließender i.v. Applikation von Indometacin zeigte Gruppe 6 mit $2,6 \pm 0,9$ ml/8 Std. ein signifikant ($p < 0,001$) vermindertes Urinvolumen gegenüber Gruppe 5, welche statt Indometacin lediglich Lösungsmittel erhalten hatte, mit $4,7 \pm 1,3$ ml/8 Std.

Bei nicht differierender Urin-Osmolalität lag die Gesamtsoluta-Ausscheidung von Gruppe 6 in der Zeit von 0 bis 8 Stunden nach Indometacin-Injektion mit $2,4 \pm 1,1$ mosmol signifikant ($p < 0,001$) niedriger als von Gruppe 5 nach Lösungsmittel-Injektion mit $4,6 \pm 1,3$ mosmol.

Andererseits war in dieser Periode die Urin-Natrium-Konzentration bei den mit Indometacin behandelten Tieren mit $10,8 \pm 4,0$ mval/l höher als bei den mit Lösungsmittel behandelten Tieren mit $5,4 \pm 2,5$ mval/l ($p < 0,001$).

Die Ausscheidung von Natrium in 8 Stunden war damit bei beiden Gruppen gleich, ebenso wie die Kreatinin-Exkretion (siehe Tabelle 9).

Nach Indometacin-Gabe lag jedoch die Harnstoff-Ausscheidung von $32,9 \pm 15,1$ mg/8 Std. signifikant niedriger gegenüber dem Wert von $74,1 \pm 26,8$ mg/8 Std. nach Lösungsmittel-Gabe ($p < 0,001$).

Tabelle 8

Urinvolumen (V), Urin-Osmolalität (U-osmol), Gesamtsolute-Ausscheidung (U-osmol x V), Urin-Natrium-Konzentration (U-Na⁺), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ x V), Kreatinin-Ausscheidung (U-Kreatinin) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea) während Periode 0 24 Stunden vor wiederholter Injektion von Glycerin (2x Gly) und Injektion von Indometacin (Indo) bzw. Lösungsmittel (LM).

Gruppe	2x Gly und LM	2x Gly und Indo
n	10	10
Urinvol. 24 Std.	8,0 ± 2,7	10,0 ^a ± 2,1
U-osmol mosmol/kg	1000 ± 100	1000 ^a ± 100
U-osmol x V mosmol/24 Std.	80,0 ± 10,0	100,0 ^a ± 10,0
U-Na ⁺ mmol/l	70 ± 20	80 ± 20
U-Na ⁺ x V mmol/24 Std.	5,6 ± 0,7	8,0 ^a ± 0,7 ^a
U-Kreatinin mg/24 Std.	3,0 ± 1,0	3,0 ^a ± 1,0
U-urea mg/24 Std.	300 ± 100	300 ^a ± 100

a) p < 0,05 im Vergleich zur Gruppe

U = Urin, V = Volumen, LM = Lösungsmittel, Indo = Indometacin

Tabelle 9

Urinvolumen (V), Urin-Osmolalität (U-osmol), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol x V), Urin-Natrium-Konzentration (U-Na⁺), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ x V), Kreatinin-Ausscheidung (U-Kreatinin) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea) während Periode 1 (0 bis 8 Stunden nach wiederholter Injektion von Glycerin (2x Gly) und Injektion von Indometacin (Indo) bzw. Lösungsmittel (LM)).

Gruppe	5 (2x Gly und LM)	6 (2x Gly und Indo)
n	12	12
V ml/8 Std.	4,7 ± 1,3	2,6 ^{xxx} ± 0,9
U-osmol mosmol/kg	982 ± 218	881 ± 254
U-osmol x V mosmol/8 Std.	4,6 ± 1,3	2,4 ^{xxx} ± 1,1
U-Na ⁺ mval/l	5,4 ± 2,5	10,8 ^{xxx} ± 4,0
U-Na ⁺ x V mval/8 Std.	0,026 ± 0,014	0,028 ± 0,017
U-Kreatinin mg/8 Std.	1,4 ± 0,5	1,0 ± 0,5
U-urea mg/8 Std.	74,1 ± 26,8	32,9 ^{xxx} ± 15,1

M ± SD; n = Anzahl der Tiere

x^{*} signifikant verschieden von Gruppe 5; xxx = p < 0,001

c) Urinausscheidung in Periode 2

In der Phase zwischen 8 und 24 Stunden nach Glycerin-Injektion fand sich zwischen beiden Versuchsgruppen ein statistisch zu sichernder Unterschied allein in der Gesamtsoluta-Ausscheidung. Diese betrug nach Lösungsmittel-Gabe bei Gruppe 5 $4,89 \pm 0,79$ mosmol/16 Std., nach Indometacin-Gabe bei Gruppe 6 $3,77 \pm 1,16$ mosmol/16 Std. ($p < 0,05$).

Die nicht differierenden Ausscheidungs-Parameter sind in Tabelle 10 aufgeführt.

d) Gewichtsverlauf in Periode 0, 1 und 2

In der zweiten Dehydrierungsphase verloren die Tiere von Gruppe 5 und 6 gleichermaßen an Körpergewicht (siehe Tabelle 11).

0 bis 8 Stunden nach der zweiten Injektion von Glycerin bei fort-dauerndem Wasserentzug zeigte sich nach zusätzlicher Indometacin-Gabe ein signifikant ($p < 0,001$) geringerer Körpergewichts-Verlust ($- 5,2 \pm 1,3$ g) als nach Lösungsmittel-Gabe ($- 7,4 \pm 1,4$ g).

In Periode 2 nahmen die Tiere von Gruppe 5 bei einer durchschnittlichen Trinkwasser-Aufnahme von $21,2 \pm 7,6$ ml in 16 Stunden weitere $2,4 \pm 1,9$ g ab. Nicht verschieden davon war die Gewichtsabnahme von $3,2 \pm 4,0$ g der Gruppe 6 bei einer Trinkmenge von $18,7 \pm 11,8$ ml.

Tabelle 10

Urinvolumen (V), Urin-Osmolalität (U-osmol), Gesamtsoluta-Ausscheidung (U-osmol $\times$ V), Urin-Natrium-Konzentration (U-Na⁺), Natrium-Ausscheidung (U-Na⁺ $\times$ V), Kreatinin-Ausscheidung (U-Kreatinin) und Harnstoff-Ausscheidung (U-urea) während Periode 2 (8 bis 24 Stunden nach wiederholter Injektion von Glycerin (2x Gly) und Injektion von Indometacin (Indo) bzw. Lösungsmittel (LM)).

Gruppe	5 (2x Gly und LM)	6 (2x Gly und Indo)
n	12	12
V ml/16 Std.	13,9 $\pm$ 7,0	11,5 $\pm$ 8,7
U-osmol mosmol/kg	438 $\pm$ 233	488 $\pm$ 384
U-osmol $\times$ V mosmol/16 Std.	4,89 $\pm$ 0,79	3,77 ^x $\pm$ 1,16
U-Na ⁺ mval/l	3,8 $\pm$ 2,7	6,3 $\pm$ 8,9
U-Na ⁺ $\times$ V mval/16 Std.	0,04 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,02
U-Kreatinin mg/16 Std.	2,3 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,9
U-urea mg/16 Std.	211 $\pm$ 32	176 $\pm$ 83

MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Tiere

^x signifikant verschieden von Gruppe 5; $p < 0,05$

Tabelle 11

Körpergewichts-Änderungen (Δ KG) der Tiere
in Periode 0, 1 und 2 von Gruppe 5 und 6

Gruppe	5 (2x Gly und LM)	6 (2x Gly und Indo)
n	12	12
Δ KG in Periode 0 q	- 25,8 ± 3,6	- 23,6 ± 2,5
Δ KG in Periode 1 q	- 7,4 ± 1,4	- 5,2 ^{xxx} ± 1,3
Δ KG in Periode 2 q	- 2,4 ± 1,9	- 3,2 ± 4,0

MW $\pm$ SD; n = Anzahl der Tiere

x^{*} signifikant verschieden von Gruppe 5; xxx = p < 0,001

e) Serum-Konzentrationen 24 Stunden nach wiederholter
Glycerin-Injektion

Die Serum-Harnstoff-Konzentration bei Gruppe 6 war 24 Stunden nach Glycerin- und Indometacin-Gabe mit 110 ± 39 mg % signifikant höher als der Vergleichswert von 62 ± 9 mg % von Gruppe 5 ohne Indometacin ($p < 0,001$).

Auch die Konzentration von Kreatinin war im Serum von Gruppe 6 mit $1,26 \pm 0,28$ mg % erhöht gegenüber der von Gruppe 5 mit $1,05 \pm 0,15$ mg % ($p < 0,05$).

Gleiches gilt auch für die Osmolalität des Serums, welche bei Gruppe 6 299 ± 9 mosmol/kg betrug, bei Gruppe 5 291 ± 10 mosmol/kg ($p < 0,05$).

Nicht verschieden waren zwischen beiden Gruppen die Serum-Natrium-Konzentration und der Hämatokrit (siehe Tabelle 12).

f) Nierengewicht

Das Gesamtnierengewicht von $2,4 \pm 0,4$ g bei Gruppe 5 24 Stunden nach Glycerin- und Lösungsmittel-Gabe wies keinen signifikanten Unterschied auf gegenüber dem von Gruppe 6 nach Indometacin-Gabe mit $2,6 \pm 0,3$ g.

Tabelle 12

Serum-Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Natrium, Serum-Osmolalität, Hämatokrit und Gesamtnierengewicht 24 Stunden nach wiederholter Injektion von Glycerin (2x Gly) und Injektion von Indometacin (Indo) bzw. Lösungsmittel (LM).

Gruppe	5 (2x Gly und LM)	6 (2x Gly und Indo)
n	12	12
Harnstoff mg %	52 ± 9	110 ^{xxx} ± 39
Kreatinin mg %	1,05 ± 0,15	1,26 ^x ± 0,28
Osmolalität mosmol/kg	291 ± 10	299 ^x ± 9
Natrium mval/l	139 ± 2	139 ± 6
Hämatokrit %	38 ± 3	37 ± 2
Gesamtnieren- gewicht g	2,4 ± 0,4	2,6 ± 0,3

MJ ± SD; n = Anzahl der Tiere

^x signifikant verschieden von Gruppe 5; ^x = p < 0,05
^{xxx} = p < 0,001

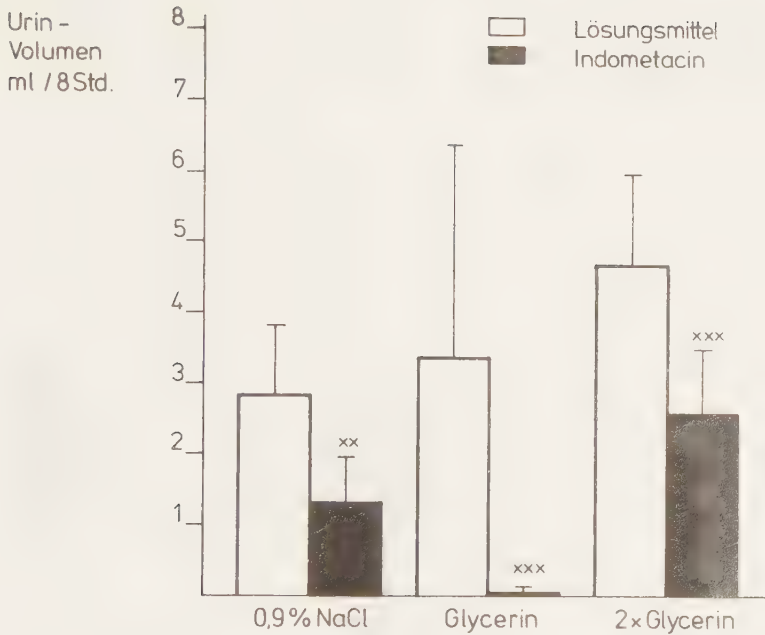


Abbildung 1

Einfluß von Indometacin auf das Urinvolumen in Periode 1,
0 bis 8 Stunden nach i.m. Injektion von physiologischer
Kochsalzlösung (0,9% NaCl) bzw. Glycerin bzw. wiederhol-
ter i.m. Injektion von Glycerin (2x Glycerin)

x signifikant verschieden gegenüber Lösungsmittel-Injektion

xx = $p < 0,01$ xxx = $p < 0,001$

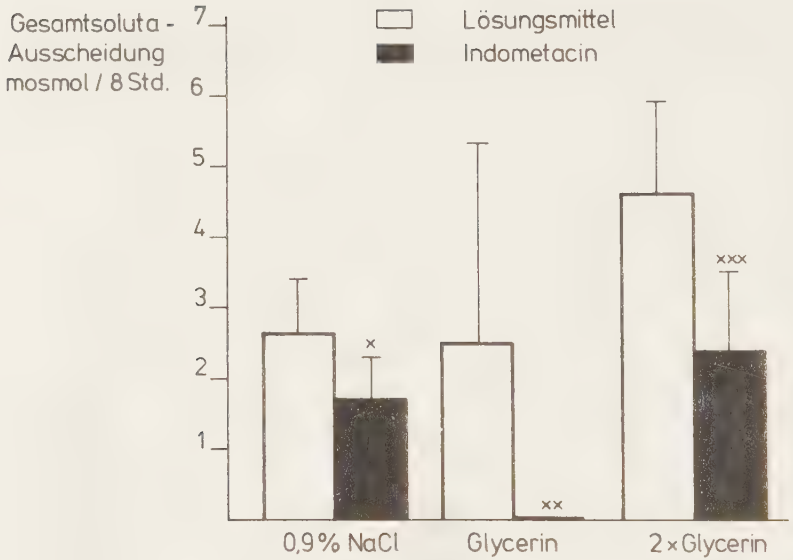


Abbildung 2

Einfluß von Indometacin auf die Gesamtsoluta-Ausscheidung in Periode 1, 0 bis 8 Stunden nach i.m. Injektion von physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) bzw. Glycerin bzw. wiederholter i.m. Injektion von Glycerin (2x Glycerin)

* signifikant verschieden gegenüber Lösungsmittel-Injektion

* = $p < 0,05$ ** = $p < 0,01$ *** = $p < 0,001$

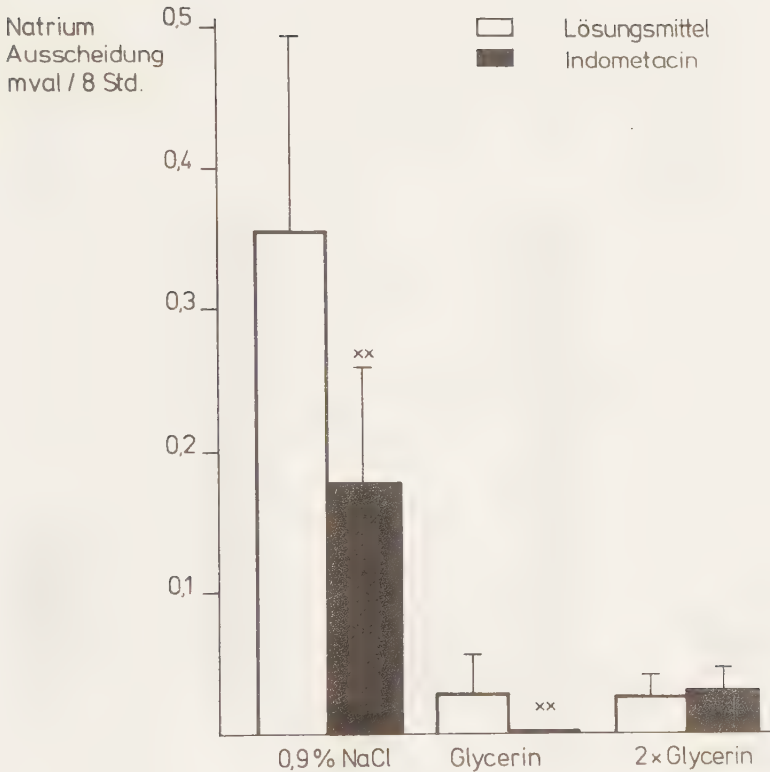


Abbildung 3

Einfluß von Indometacin auf die Natrium-Ausscheidung in Periode 1, 0 bis 8 Stunden nach i.m. Injektion von physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) bzw. Glycerin bzw. wiederholter i.m. Injektion von Glycerin (2x Glycerin)

^x signifikant verschieden gegenüber Lösungsmittel-Injektion

^{xx} = $n < 0,01$

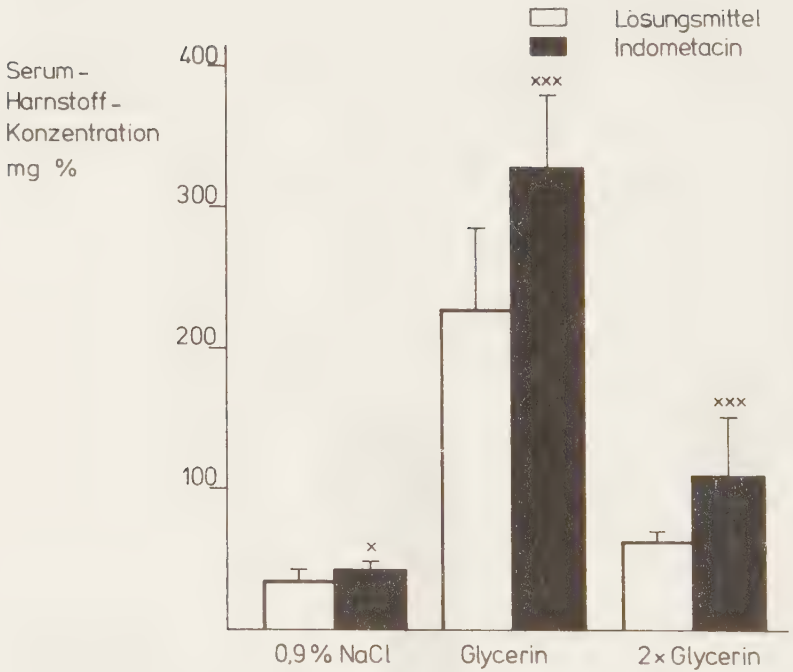


Abbildung 4

Einfluß von Indometacin auf die Serum-Harnstoff-Konzentration
24 Stunden nach i.m. Injektion von physiologischer Kochsalz-
lösung (0,9% NaCl) bzw. Glycerin bzw. wiederholter i.m. Injek-
tion von Glycerin (2x Glycerin)

x signifikant verschieden gegenüber Lösungsmittel-Injektion

x = $p < 0,05$ xxx = $p < 0,001$

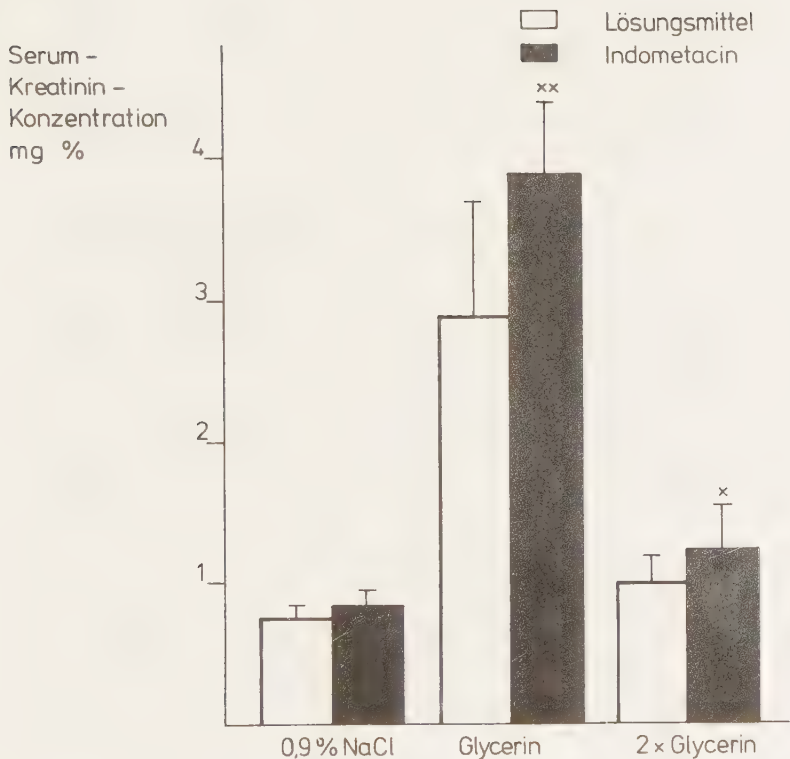


Abbildung 5

Einfluß von Indometacin auf die Serum-Kreatinin-Konzentration 24 Stunden nach i.m. Injektion von physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) bzw. Glycerin bzw. wiederholter i.m. Injektion von Glycerin (2x Glycerin)

x signifikant verschieden gegenüber Lösungsmittel-Injektion

x = $p < 0,05$ xx = $p < 0,01$

4. Diskussion

4.1. Einfluß von Indometacin auf die Nierenfunktion bei dehydrierten Tieren

Indometacin verminderte bei dehydrierten Ratten in der Periode von 0 bis 8 Stunden nach Injektion in leichter Äther-Narkose das Urinvolumen und erhöhte die Urin-Osmolalität.

Dieser Befund steht in Einklang mit Untersuchungsergebnissen von Lum et al. an narkotisierten Ratten (102), sowie Bartha an narkotisierten Hunden (14) und Anderson et al. an zuvor hypophysektomierten Hunden (2), wobei durch Indometacin eine Verstärkung des ADH-Effektes konstatiert wurde.

Da Prostaglandine (PG) eine gesteigerte Wasser-Diurese bewirken (3, 90), ist es wahrscheinlich, daß der antidiuretische Effekt von Indometacin über eine Hemmung der PG-Synthese vermittelt wird. Eine Wirkung von Indometacin unabhängig von der Hemmung der PG-Synthese durch eine direkte Hemmung der Phosphodiesterase, die in vitro in hoher Konzentration registriert wurde (123), ist bei der verwendeten Dosis hingegen unwahrscheinlich.

Die Verminderung der Natriurese nach Indometacin-Gabe gegenüber der Kontrolle entspricht den Befunden von Bartha an narkotisierten Hunden (14) und Kaloyanides et al. an der isolierten Niere von Hunden (91).

Auch dieser Effekt dürfte durch eine PG-Synthese-Hemmung durch Indometacin bedingt sein, da PG eine natriuretische Wirkung zeigten (67, 90, 103, 169).

Eine Erhöhung der Serum-Harnstoff-Konzentration nach 24 Stunden und eine Verminderung der Gesamtsoluta-Ausscheidung in Periode 1

weisen auf eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) durch Indometacin hin. Auch beim Menschen fand sich nach kochsalzreicher Diät eine verminderte GFR nach Indometacin-Gabe (136). Die Beobachtung von Kirschenbaum et al., daß eine PG-Synthese-Hemmung beim nicht narkotisierten Hund keinen Einfluß auf die GFR hatte (92), zeigt, daß die Wirkung von PG bzw. Indometacin abhängig von vorausgehenden vasokonstriktorisches Einflüssen ist.

4.2. Einfluß von Indometacin auf das erstmalige glycerin-induzierte akute Nierenversagen

Papanicolaou wies nach, daß bei Ratten der protektive Effekt einer Kochsalzinfusion im glycerin-induzierten ANV durch Indometacin aufzuheben ist. Nach Indometacin-Gabe kam es zu einer Erhöhung der Serum-Kreatinin-Konzentration mithin zu einer Verschlechterung im Verlauf des ANV nach Glycerin (125).

Auch bei Kaninchen war durch Indometacin-Gabe eine Aggravierung des glycerin-induzierten ANV zu verzeichnen (166).

In der vorliegenden Untersuchung bewirkte die intravenöse Applikation von Indometacin unmittelbar nach intramuskulärer Injektion von Glycerin gegenüber der Kontrolle folgende Veränderungen:

- a) eine Verminderung des Urinvolumens - meist sogar eine komplette Anurie - mit einer geringeren Abnahme des Körpergewichtes entsprechend der höheren Flüssigkeits-Retention in Periode 1,
- b) eine Verminderung der Ausscheidung an Gesamtsolute, Natrium, Kreatinin und Harnstoff in Periode 1,
- c) eine Verminderung der Ausscheidung von Kreatinin und Harnstoff auch in der Spätphase 8 bis 24 Stunden nach Glycerin-Injektion,

d) eine Erhöhung der Serum-Harnstoff- und der Serum-Kreatinin-Konzentration nach 24 Stunden.

Neben aufwendigen Clearance-Messungen haben sich als sehr brauchbare Parameter zur Einschätzung der GFR die Serum-Kreatinin-Konzentration sowie auch die Serum-Harnstoff-Konzentration erwiesen. Die metabolische Harnstoff-Bildung ist während des Untersuchungszeitraums als konstant anzunehmen, da den Injektionen ein 24-stündiger Futterentzug vorausging. Zwischen der Gesamtsoluta-Ausscheidung und dem Anstieg der Serum-Konzentrationen für Kreatinin und Harnstoff ergibt sich eine negative lineare Korrelation, die den Grad der globalen Nierenfunktion abzuschätzen erlaubt (142).

Aus den Untersuchungsergebnissen (a-d) läßt sich somit der Schluß ziehen, daß Indometacin bei Ratten eine Verschlechterung der Nierenfunktion im glycerin-induzierten ANV bewirkt.

Indometacin ist ein potenter Hemmstoff der Prostaglandin-Synthetase (55, 170). Der Wirkungsbereich umfaßt auch die Synthese der PG in der Niere (57). Es wurde für Indometacin in der Niere eine ED 95 von 1,5 mg/kg Körpergewicht angegeben (122). Somit kann angenommen werden, daß in der vorliegenden Untersuchung durch die Verabreichung von 10 mg/kg Körpergewicht Indometacin die renale PG-Synthese bei den Versuchstieren für mehrere Stunden - Torres et al. ermittelten für ihre Untersuchungen eine Hemmwirkungsdauer von mindestens 4 Stunden (166) - blockiert war.

Es wird diskutiert, daß den in der Niere gebildeten PG im ANV ein protektiver Effekt zukommt (45, 116). In der Anfangsphase des glycerin-induzierten ANV liegt eine Verminderung der renalen Durchblutung durch Vasokonstriktion vor (9, 30). Ein Stimulus, der zur Vasokonstriktion der Nierengefäße führt, wie zum

Beispiel die Abklemmung einer Nierenarterie oder adrenerge Stimulation durch eine Narkose, geht mit einer konsekutiv verstärkten Synthese und Ausschüttung von PG im Nierenmark einher (3). PG der E- und A-Reihe - bei Sprague-Dawley-Ratten vornehmlich PGI_2 (60) - bewirken eine Vasodilatation und Erhöhung der Nierendurchblutung. Aus dieser Wirkung schloß man auf einen günstigen Einfluß auf den Verlauf des ANV.

Die direkte Gabe von PG im glycerin-induzierten ANV bei der Ratte konnte diese Vorstellung jedoch nicht sicher bestätigen. Während durch PGA keine Beeinflussung des ANV zu erreichen war (33), konnte andererseits durch PGE_2 ein Schutzeffekt nachgewiesen werden (125, 174).

Die Wirkung in die Blutbahn injizierter PG muß jedoch nicht identisch mit der Wirkung endogen in der Niere produzierter PG sein, da erstere intravasal direkt zum Nierenkortex gelangen, während letztere im Nierenmark synthetisiert werden (5) und auf noch nicht geklärtem Weg zum Kortex gelangen. In der vorliegenden Untersuchung interessierte die Rolle in der Niere gebildeter PG während des ANV. Die Beurteilung wurde durch Ausschaltung bzw. Reduktion ihrer Wirkung mittels einer Hemmung der Synthese möglich, da PG nicht gespeichert werden (98).

Die aus den vorliegenden Ergebnissen ersichtliche verstärkte Ausprägung des glycerin-induzierten ANV bei Gabe von Indometacin spricht daher für einen Schutzeffekt der in der Niere gebildeten PG im ANV.

Da Indometacin keinen Einfluß auf den Verlauf des ANV im nephrotoxischen Sublimat-Modell hatte (166), läßt sich folgern, daß der Effekt von Indometacin bzw. PG über eine Beeinflussung der renalen Hämodynamik erfolgt.

Es läßt sich jedoch nicht ausschließen, daß Indometacin den Ablauf des ANV außer durch die Hemmung der PG-Synthese über andere Mechanismen beeinflussen haben könnte. Torres et al. konnten für ihre Untersuchungen mit Indometacin im ANV bei Kaninchen zumindest eine Reihe alternativer Wirkungsweisen ausschließen (166). Demnach besitzt Indometacin weder eine direkte Toxizität auf das Tubulus-System der Niere, noch bewirkt es eine Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität oder eine Stimulation des adrenergen Systems. Auch verursacht Indometacin keine vermehrte Hämolyse und keine negative Flüssigkeitsbilanz und damit stärkere Dehydrierung.

Im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit steht eine andere Untersuchung von Torres et al. (163): Die Gabe von Indometacin hatte demgemäß bei Ratten keinen Einfluß auf das glycerin-induzierte ANV. Dabei kam jedoch eine andere Methodik zur Anwendung: Nach subcutaner Glycerin-Injektion wurden zunächst nur 4 mg/kg Körpergewicht Indometacin i.v. injiziert, nach zwei Stunden dann noch einmal 4 mg/kg Körpergewicht subcutan. Die Diskrepanz der Ergebnisse erklärt sich daher wahrscheinlich aus der Verwendung unterschiedlicher Applikationsformen und Dosen.

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen, daß a) die Wirkung von Indometacin im ANV modellspezifisch, b) offenbar von der angewandten Methodik und Dosis abhängig ist und daß c) eine Wirkung über einen anderen Mechanismus anstelle der Hemmung der PG-Synthese nicht auszuschließen ist, spricht das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung für eine Beteiligung der in der Niere gebildeten PG im glycerin-induzierten ANV im Sinne eines Schutzeffektes.

4.3. Einfluß von Indometacin auf das wiederholte glycerin-induzierte akute Nierenversagen

Das von Hayes et al. (68) entdeckte Phänomen, daß Ratten in der Erholungsphase nach einem glycerin-induzierten ANV durch eine wiederholte Glycerin-Injektion praktisch kein zweites ANV entwickeln, konnte noch nicht erklärt werden.

Es wurde nachgewiesen, daß der Schutzeffekt nicht bedingt ist durch:

- verminderte Hämolyse nach der zweiten Glycerin-Injektion oder osmotische Diurese der funktionierenden Nephronen in der Erholungsphase (68),
- Unempfindlichkeit der Nierengefäße gegenüber Angiotensin II (177),
- Renin-Verarmung der Niere (121),
- verminderte Freisetzung von Renin oder geringere Plasma-Angiotensinogen-Konzentration (26).

Die Vorstellung, daß das PG-System der Niere den Schutz nach einem abgelaufenen glycerin-induzierten ANV zumindest partiell mitbewirken könnte, stützt sich auf die Befunde beim einfachen ANV, bei dem ein günstiger Einfluß von PG entdeckt wurde (125, 166, 174).

Torres et al. registrierten im ANV bei Ratten nach Glycerin-Injektion eine Zunahme der Konzentration von PGE_2 in den Nieren (164). Es ist daher denkbar, daß im Verlauf des ANV in der Niere reaktiv eine Induktion des Enzymkomplexes der PG-Synthetase eintritt, die über längere Zeit persistiert und bei erneuter Schädigung der Niere zu einer sofortigen verstärkten Synthese und Freisetzung von PG im Rahmen eines renalen Schutz-

systems führt. Bei Gültigkeit dieser Annahme müßte durch Hemmung der PG-Synthese mittels Indometacin bei wiederholter Glycerin-Injektion ein Verschwinden des Schutzeffektes und somit eine Verschlechterung der Nierenfunktion im gleichen Grade wie nach einmaliger Glycerin-Injektion eintreten.

In der vorliegenden Untersuchung bewirkte die intravenöse Gabe von Indometacin gegenüber der Kontrolle nach im Abstand von 7 Tagen wiederholter intramuskulärer Injektion von Glycerin folgende Veränderungen:

- a) eine Verminderung des Urinvolumens, der Gesamtsoluta-Ausscheidung, der Harnstoff-Ausscheidung und der Abnahme des Körpergewichts in Periode 1,
- b) eine Verminderung der Gesamtsoluta-Ausscheidung in Periode 2,
- c) eine Erhöhung der Serum-Harnstoff- und Kreatinin-Konzentration und der Serum-Osmolalität nach 24 Stunden.

Bemerkenswert ist zudem, daß die Natrium-Konzentration des Urins nach Indometacin-Gabe in der Frühphase gegenüber den Kontrollwerten erhöht war. Dadurch ergab sich trotz eines niedrigeren Urinvolumens nach Indometacin im Vergleich zur Kontrolle eine gleich hohe Natrium-Ausscheidung in dieser Periode. Dieser Effekt wurde bereits anderwärts festgestellt (64, 171) und mit einer durch Indometacin verminderten Natrium-Resorptionskapazität der Tubulus-Epithelien erklärt. Die durch PG-Synthese-Hemmung verminderte Natriurese wird dadurch offenbar kompensiert.

Aus den Ergebnissen (a-c) folgt, daß die Nierenfunktion auch im wiederholten glycerin-induzierten ANV durch Indometacin verschlechtert wurde. Dies gilt vor allem für die Frühphase (0 bis 8 Stunden nach Injektion), während in der Spätphase der Effekt

schon deutlich geringer wurde.

Mit den in 4.2. erläuterten Einschränkungen läßt sich daraus auf einen Schutzeffekt der PG auch im wiederholten ANV schließen. Die Verschlechterung der Nierenfunktion durch Indometacin erreichte jedoch bei weitem nicht den Grad wie er bei einmaliger Glycerin-Injektion zu verzeichnen war.

Da die PG-Synthese durch 10 mg/kg Körpergewicht Indometacin mit hoher Wahrscheinlichkeit maximal supprimiert war - Sicherheit würde allerdings nur die direkte Messung der renalen PG-Konzentration gewähren -, hätte eine Dosiserhöhung den Effekt wohl nicht verstärkt.

Damit kann man ausschließen, daß der in der Erholungsphase nach einem ANV nachweisbare Schutzeffekt allein durch eine verstärkte PG-Wirkung bedingt ist. Das Ergebnis zeigt zwar, daß PG das wiederholte ebenso wie das erstmalige glycerin-induzierte ANV protektiv beeinflussen, jedoch müssen für den Unterschied im Verlauf des Nierenversagens nach einmaliger und zweimaliger Glycerin-Injektion andere Mechanismen verantwortlich sein.

5. Zusammenfassung

Es sollte der Einfluß intravenöser Indometacin-Gabe auf den Verlauf des erstmaligen und des wiederholten glycerin-induzierten akuten Nierenversagens bei Ratten geprüft werden.

Da Indometacin eine Hemmung der Prostaglandin-Synthese u.a. auch in der Niere bewirkt, sollte aus dem Ergebnis der Rückschluß auf die Wirkung in der Niere gebildeter Prostaglandine im akuten Nierenversagen erfolgen.

Insbesondere interessierte, ob Prostaglandine verantwortlich sind für das Phänomen, daß nach wiederholter Glycerin-Injektion ein milderer Verlauf des Nierenversagens bei Ratten zu beobachten ist.

Die Untersuchungen ergaben:

- a) Durch Indometacin verschlechterte sich die Nierenfunktion sowohl im erstmaligen als auch im wiederholten glycerin-induzierten akuten Nierenversagen.
Dies läßt auf eine protektive Wirkung der in der Niere gebildeten Prostaglandine nach einmaliger wie auch nach wiederholter Injektion von Glycerin schließen.
- b) Das Nierenversagen nach wiederholter Glycerin-Injektion erreichte trotz Hemmung der Prostaglandin-Synthese durch Indometacin nicht das Ausmaß wie nach einmaliger Glycerin-Injektion.

Dies spricht gegen die Hypothese, daß renale Prostaglandine für den unterschiedlichen Verlauf zwischen erstmaligem und wiederholtem Nierenversagen verantwortlich sind.

6. Literaturverzeichnis

1. Aiken J.W., Vane J.R.:
Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin
J Pharmacol Exp Ther 184: 678 (1973)
2. Anderson R.J., Berl T., McDonald K.M., Schrier R.W.:
Evidence for an in vitro antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney
J clin Invest 56: 420 (1975)
3. Anderson R.J., Berl T., McDonald K.M., Schrier R.W.:
Prostaglandin: Effect on blood pressure, renal blood flow, sodium and water excretion
Kidney int 10: 205 (1976)
4. Anderson R.J., Taher M.S., Cronin R.E., McDonald K.M., Schrier R.W.:
Effect of beta-adrenergic blockade and inhibitors of angiotensin II and prostaglandins on renal autoregulation
Am J Physiol 229: 731 (1975)
5. Anggard E., Bohman S.O., Griffin J.E., Larsson C., Maunsbach A.B.:
Subcellular localization of the prostaglandin system in the rabbit renal papilla
Acta Physiol Scand 84: 231 (1972)
6. Anggard E., Larsson C., Samuelsson B.:
The distribution of 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase and prostaglandin-delta 13-reductase in tissues of the swine
Acta Physiol Scand 81: 396 (1971)
7. Anggard E., Larsson C., Weber P.:
Interactions between the renal prostaglandins and the renin-angiotensin system
Adv Prostaglandin Thromboxane Res 2: 587 (1976)
8. Arendshorst W.J., Finn W.F., Gottschalk C.W.:
Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat
Circ Res 37: 558 (1975)

9. Ayer G., Grandchamp A., Wyler T., Truninger B.:
Intrarenal hemodynamics in glycerol-induced
myohemoglobinuric acute renal failure in the rat
Circ Res 29: 128 (1971)
10. Balint P., Szöcs E.:
Intrarenal hemodynamics following temporary occlusion
of the renal artery in the dog
Kidney int 10 Suppl 6: 128 (1976)
11. Bank N., Mutz B.F., Aynedjian H.S.:
The role of "leakage" of tubular fluid in anuria
due to mercury poisoning
J clin Invest 46: 695 (1967)
12. Baranowski R.L., O'Connor G.J., Kurtzman N.A.:
The effect of 1-sarcosine, 8-leucyl angiotensin II
on glycerol-induced acute renal failure
Arch int Pharmacodyn 217: 322 (1975)
13. Baranowski R.L., Westenfelder C., Kurtzman N.A.:
Intrarenal renin and angiotensins in glycerol-induced
acute renal failure
Kidney int 14: 576 (1978)
14. Bartha J.:
Effect of indometacin on renal function in
anaesthetized dogs
Int Urol Nephrol 9: 81 (1977)
15. Bauereiß K., Hofbauer K.G., Gross F.:
Effect of saralasin in glycerol-induced acute renal
failure of rats
Morphologie und Funktion des juxtaglomerulären Apparates
Symposium Berchtesgaden 1975
Herausgeber: U. Gessler Dustri-Verlag Mü.-Deisenhofen
16. Bauereiß K., Hofbauer K.G., Konrads A., Gross F.:
Effect of saralasin and serum in myohemoglobinuric
acute renal failure of rats
Clin Sci Mol Med 54: 555 (1978)
17. Beilin L.J., Bhattacharya J.:
The effect of prostaglandin synthesis inhibitors on
renal blood flow distribution in conscious rabbits
J Physiol (Lond) 269: 395 (1977)

18. Bell R.D., Sinclair R.J., Parry W.L.:
The effects of indomethacin on autoregulation and
the renal response to hemorrhage
Circ Shock 2: 57 (1975)
19. Bidani A.K., Fleischmann L.E., Churchill P.,
Becker-McKenna B.:
Natriuresis-induced protection in acute myohemoglobin-
uric renal failure without renal cortical renin content
depletion in the rat
Nephron 22: 529 (1978)
20. Blantz R.C.:
The mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate
J clin Invest 55: 621 (1975)
21. Bohle A., Thureau K.:
Funktion und Morphologie der Niere im akuten Nierenver-
sagen
Verh dtsch Ges inn Med 80: 565 (1974)
22. Brown J.J., Gleadle R.I., Lawson D.H., Lever A.F.,
Linton A.L., Macadam R.F., Prentice E., Robertson J.I.S.,
Tree M.:
Renin and acute renal failure: Studies in man
Brit Med J 1: 253 (1970)
23. Brown W.C.B., Brown J.J., Gavras H., Jackson A.,
Lever A.F., McGregor J., Macadam R.F., Robertson J.I.S.:
Renin and acute circulatory renal failure in the rabbit
Circ Res 30: 114 (1972)
24. Buchborn E., Edel H.:
Akutes Nierenversagen
In Handbuch der inneren Medizin VIII/2
Herausgeber: H. Schwiegk
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1968)
25. Carvalho J.S., Carvalho A.C.A., Vaillancourt R.A.,
Page L.B., Colman R.W., Landwehr D.M., Oken D.E.:
The pathogenetic significance of intravascular Coagulation
in experimental acute renal failure
Nephron 22: 484 (1978)
26. Carvalho J.S., Landwehr D.M., Oken D.E.:
Renin release and the refractoriness to acute renal
failure of rats recovering from prior renal failure
Nephron 22: 107 (1978)

27. Carvalho J.S., Page L.B.:
Serial studies of the renin system in rats with
glycerol-induced renal failure
Nephron 20: 47 (1978)
28. Chapnick B.M., Paustian P.W., Feigen L.P., Joiner P.D.,
Hyman A.L., Kadowitz P.J.:
Influence of inhibitors of prostaglandin synthesis on
renal vascular resistance and on renal vascular responses
to vasopressor and vasodilator agents in the cat
Circ Res 40: 348 (1977)
29. Chapnick B.M., Paustian P.W., Klainer E., Joiner P.D.,
Hyman A.L., Kadowitz P.J.:
Influence of prostaglandins E, A and F on vasoconstrictor
responses to norepinephrin, renal nerve stimulation and
angiotensin in the feline kidney
J Pharmacol Exp Ther 196: 44 (1976)
30. Chedru M.F., Baetke R., Oken D.E.:
Renal cortical blood flow and glomerular filtration in
myohemoglobinuric acute renal failure
Kidney int 1: 232 (1972)
31. Churchill P., Bidani A., Fleischmann L., Becker-McKenna B.:
Glycerol-induced acute renal failure in the two kidney
Goldblatt rat
Am J Physiol 233: 247 (1977)
32. Churchill S., Zarlengo M.D., Carvalho J.S., Gottlieb N.,
Oken D.E.:
Normal renocortical blood flow in experimental acute
renal failure
Kidney int 11: 246 (1977)
33. Cioffi R.F., O'Connell J.M.B., Shalhoub R.J.:
Effect of prostaglandin A1 on acute renal failure in
the rat
Nephron 15: 29 (1975)
34. Crowshaw K., Szlyk J.Z.:
Distribution of prostaglandins in rabbit kidney
Biochem J 116: 421 (1970)
35. Data J.L., Chang L.C., Nies A.S.:
Alteration of canine renal vascular response to
hemorrhage by inhibitors of prostaglandin synthesis
Am J Physiol 230: 940 (1976)

36. Daugharty T.M., Brenner B.M.:
Reversible hemodynamic defect in glomerular filtration
rate after ischemic injury
Am J Physiol 228: 1436 (1975)
37. Daugharty T.M., Ueki J.F., Mercer P.F., Brenner B.M.:
Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat
V. response to ischemic injury
J clin Invest 53: 105 (1974)
38. Del Rio V'Azquez A., S'Anchez L., Calvo M.E., Espinos
P'Erez D.:
Resistencia al fracaso renal agudo por cloruro de
mercurio en la rata durante la recuperacion de un
fracaso renal previo
Rev Clin Esp 151: 97 (1978)
39. DiBona G.F., McDonald F.D., Flamenbaum W., Dammin G.J.,
Oken D.E.:
Maintenance of renal function in salt loaded rats
despite severe tubular necrosis induced by $HgCl_2$
Nephron 8: 205 (1971)
40. DiBona G.F., Sawin L.L.:
The renin-angiotensin system in acute renal failure
in the rat
Lab invest 25: 528 (1971)
41. Donohoe J.F., Venkatachalam M.A., Bernard D.B.,
Levinsky N.G.:
Tubular leakage and obstruction after renal ischemia:
Structural-functional correlations
Kidney int 13: 208 (1978)
42. Dunham E., Zimmermann B.:
Release of prostaglandin-like material from dog kidney
during renal nerve stimulation
Am J Physiol 219: 1279 (1970)
43. Eliahou H.E., Iaina A., Solomon S., Gavendo S.:
Alleviation of anoxic experimental acute renal failure
in rats by beta-adrenergic blockade
Nephron 19: 158 (1977)
44. Eliahou H.E., Brodman R.R., Friedman E.A.:
Adrenergic blockers in ischemic acute renal failure
in the rat
In: Proc Conf on acute renal failure
DHEW Publ No (NIH) 74 - 608, Washington DC
US Gov Printing office: 1265 (1973)

45. Fine L.G.:
Acquired prostaglandin E_2 (Medullin) deficiency as
the cause of oliguria in acute tubular necrosis
Isr J Med Sci 6: 346 (1970)
46. Fink G.D., Chapnick B.M., Goldberg M.R., Paustian P.W.,
Kadowitz P.J.:
Influence of prostaglandin E_2 , indomethacin, and
reserpine on renal vascular responses to nerve stimu-
lation, pressor and depressor hormones
Circ Res 41: 172 (1977)
47. Flamenbaum W., Hamburger R., Kaufman J.:
Distal tubule (Na^+) and juxtaglomerular apparatus
renin activity in uranyl nitrate induced acute renal
failure in the rat
Pflügers Arch 364: 209 (1976)
48. Flamenbaum W., Huddleston M.L., McNeil J.S.,
Hamburger R.J.:
Uranyl nitrate-induced acute renal failure in the rat:
Micropuncture and renal hemodynamic studies
Kidney int 6: 408 (1974)
49. Flamenbaum W., Kotchen T.A., Oken D.E.:
Effect of renin immunization on mercuric chloride
and glycerol-induced renal failure
Kidney int 1: 406 (1972)
50. Flamenbaum W., McDonald F.D., DiBona G.F., Oken D.E.:
Micropuncture study of renal tubular factors in low
dose mercury poisoning
Nephron 8: 221 (1971)
51. Flamenbaum W., McNeil J.S., Kotchen T.A., Lowenthal D.,
Nagle R.B.:
Glycerol-induced acute renal failure after acute plasma
renin activity suppression
J Lab Clin Med 82: 587 (1973)
52. Flamenbaum W., McNeil J.S., Kotchen T.A., Saladino A.J.:
Experimental acute renal failure induced by uranyl
nitrate in the dog
Circ Res 31: 682 (1972)
53. Flanigan W.J., Oken D.E.:
Renal micropuncture study of the development of anuria
in the rat with mercury-induced acute renal failure
J Clin Invest 44: 449 (1965)

54. Flores J., DiBona D.R., Beck C.H., Leaf A.:
The role of cell swelling in ischemic renal damage
and the protective effect of hypertonic solute
J Clin Invest 51: 118 (1972)
55. Flower R.J., Vane J.R.:
Inhibition of prostaglandin biosynthesis
Biochem Pharmacol 29: 1439 (1974)
56. Frölich J.C., Whorton A.R., Walker L., Smigel M.,
Oates J.A., France R., Hollifield J.W., Data J.L.,
Gerber J.G., Nies A.S., Williams W., Robertson G.L.:
Renal prostaglandins: Regional differences in
synthesis and role in renin release and ADH action
Proc VIIth Int Congr Nephrol Montreal 1978: 107
Karger Verlag Basel 1978
57. Gafni Y., Schwartzman M., Raz A.:
Prostaglandin biosynthesis in rabbit kidney medulla:
Inhibition in-vitro vs. in-vivo by aspirin, indo-
methacin and meclofenamic acid
Prostaglandins 15: 759 (1978)
58. Gerber J.G., Branch R.A., Nies A.S., Gerkens J.F.,
Shand D.G., Hollifield J., Oates J.A.:
Prostaglandins and renin release: II. Assessment
of renin secretion following infusion of PGI₂, E₂
and D₂ into the renal artery of anesthetized dogs
Prostaglandins 15: 81 (1978)
59. Gerber J.G., Data J.L., Nies A.S.:
Enhanced renal prostaglandin production in the dog.
The effect of sodium arachidonate in nonfiltering
kidney
Circ Res 42: 43 (1978)
60. Gerber J.G., Nies A.S.:
The hemodynamic effects of prostaglandins in the rat.
Evidence for important species variation in reno-
vascular responses
Circ Res 44: 406 (1979)
61. Gerhard H., Mulrow P.J.:
The effect of acute renal failure on renal prosta-
glandin A
Clin Res 22: 528 A (1974)

62. Gessler U., Anders D., Hüllmann M.:
Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der
akuten Anurie beim hämorrhagischen Kollaps
Klin Wschr 43: 765 (1965)
63. Gessler U., Loreth A., Schröder K., Steinhausen M.:
Experimentelle Untersuchungen über die glomeruläre
Filtration anurischer Ratten nach Hämatinvergiftung
Klin Wschr 44: 628 (1966)
64. Gill J.R., Alexander R.W., Halushka P.V., Pisano J.J.,
Keiser H.R.:
Indomethacin inhibits distal nephron sodium re-
absorption in the dog
Clin Res 23: 431A (1975)
65. Granger P., Dahlheim H., Thureau K.:
Enzyme activities of the single juxtaglomerular
apparatus in the rat kidney
Kidney int 1: 78 (1972)
66. Greven J., Klein H.:
Action of the competitive angiotensin II antagonist
saralasin during the initial phase of glycerol-induced
acute renal failure of the rat
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 301: 139 (1977)
67. Gross J.B., Bartter E.C.:
Effects of prostaglandins E_1 , A_1 and $F_{2\alpha}$ on renal
handling of salt and water
Am J Physiol 225: 218 (1973)
68. Hayes J.M., Boonshaft B., Maher J.F., O'Connell J.M.B.,
Schreiner G.E.:
Resistance to glycerol-induced hemoglobinuric acute
renal failure
Nephron 7: 155 (1970)
69. Hedqvist P., Brundin J.:
Inhibition by prostaglandin E_1 of noradrenalin release
and of effector response to nerve stimulation in the
cat spleen
Life Sci 8: 389 (1969)
70. Held E., Weber P., Zatzkowiski I.:
Experimental oliguric acute renal failure:
Protective effects of renomedullary autotransplants
Klin Wschr 53: 46 (1975)

71. Henry L.N., Lane C.E., Kashgarian M.:
Micropuncture studies of the pathophysiology of
acute renal failure in the rat
Lab Invest 19: 309 (1968)
72. Hobbs J.B., Chusilp S., Kincaid-Smith P., McIver M.:
The mechanism of glycerol-induced acute renal failure
J Lab Clin Med 88: 44 (1976)
73. Hofbauer K.G., Bauereiss K., Konrads A., Gross F.:
Renal vasoconstriction in glycerol-induced acute
renal failure. Studies in the isolated perfused
rat kidney
Clin Sci Mol Med 55: 249 (1978)
74. Hofbauer K.G., Bauereiss K., Zschiedrich H.,
Gross F.:
Effects of saralasin on renal function in the rat
Prog Biochem Pharmacol 12: 63 (1976)
75. Hofbauer K.G., Konrads A., Bauereiss K., Möhring B.,
Möhring J., Gross F.:
Vasopressin and renin in glycerol-induced acute
renal failure in the rat
Circ Res 41: 424 (1977)
76. Hollenberg N.K., Adams D.F., Oken D.E., Abrams H.L.,
Merrill J.P.:
Acute renal failure due to nephrotoxins. Renal
hemodynamic and angiographic studies in man
New Engl J Med 282: 1329 (1970)
77. Hollenberg N.K., Epstein M., Rosen S.M., Basch R.I.,
Oken D.E., Merrill J.P.:
Acute oliguric renal failure in man: Evidence for
preferential renal cortical ischemia
Medicine 17: 445 (1968)
78. Horton E.W., Jones R.E.:
Prostaglandins A_1 , A_2 and 19-hydroxy- A_1 :
Their actions on smooth muscle and their inactivation on passage through the pulmonary and
hepatic portal beds
Br J Pharmacol 37: 705 (1969)
79. Horton R., Zipser R.:
Prostaglandins: Renin release and renal function
Contrib Nephrol 14: 87 (1978)

80. Hsu C.H., Kurtz T.W., Goldstein J.R., Keinath R.D.,
Weller J.M.:
Intrarenal hemodynamics in acute myohemoglobinuric
renal failure
Nephron 17: 65 (1976)
81. Hsu C.H., Kurtz T.W., Rosenzweig J., Weller J.M.:
Renal hemodynamics in HgCl_2 -induced acute renal
failure
Nephron 18: 326 (1977)
82. Hsu C.H., Kurtz T.W., Waldinger T.P.:
Cardiac output and renal blood flow in glycerol-
induced acute renal failure in the rat
Circ Res 40: 178 (1977)
83. Huguenin M.E., Birbaumer A., Brunner F.P., Torhorst J.,
Schmidt U., Dubach U.C., Thiel G.:
An evaluation of the role of tubular obstruction in
folic acid-induced acute renal failure in the rat
Nephron 22: 41 (1978)
84. Huguenin M.E., Thiel G., Brunner F.P.:
 HgCl_2 -induced acute renal failure studied by split
drop micropuncture technique in the rat
Nephron 20: 147 (1978)
85. Iaina A., Solomon S., Eliahou H.E.:
Reduction in severity of acute renal failure in rats
by beta-adrenergic blockade
Lancet 2: 157 (1975)
86. Itskovitz H.D., McGiff J.C.:
Hormonal regulation of the renal circulation
Circ Res Suppl to 34 and 35: 65 (1974)
87. Itskovitz H.D., Stemper J., Pacholczyk D., McGiff J.C.:
Renal prostaglandins: Determinants of intrarenal
distribution of blood flow in the dog
Clin Sci Mol Med 45: 321 (1973)
88. Jaenike J.R.:
The renal lesion associated with hemoglobinemia:
A study of the pathogenesis of the excretory defect
in the rat
J Clin Invest 46: 378 (1967)

89. Jaenike J.R.:
Micropuncture study of methemoglobin-induced acute renal failure in the rat
J Lab Clin Med 73: 459 (1969)
90. Johnston H.H., Herzog J.P., Lauler D.P.:
Effect of prostaglandin E₁ on renal hemodynamics, sodium and water excretion
Am J Physiol 213: 939 (1967)
91. Kaloyanides G.J., Ahrens R.E., Shepherd J.A., DiBona G.F.:
Inhibition of prostaglandin E₂ secretion. Failure to abolish autoregulation in the isolated dog kidney
Circ Res 38: 67 (1976)
92. Kirschenbaum M.A., Stein J.H.:
The effect of inhibition of prostaglandin synthesis on urinary sodium excretion in the conscious dog
J Clin Invest 57: 517 (1976)
93. Kirschenbaum M.A., White N., Stein J.H., Ferris T.F.:
Redistribution of renal cortical blood flow during inhibition of prostaglandin synthesis
Am J Physiol 227: 801 (1974)
94. Kokot F., Kuska J.:
Plasma renin activity in acute renal insufficiency
Nephron 6: 115 (1969)
95. Konrads A., Hofbauer K.G., Bauereiss K., Möhring J., Gross F.:
Glycerol-induced acute renal failure in Brattleboro rats with hypothalamic diabetes insipidus
Clin Sci 56: 133 (1979)
96. Kurtz T.W., Hsu C.H.:
Systemic hemodynamics in nephrotoxic acute renal failure
Nephron 21: 100 (1978)
97. Kurtz T.W., Maletz R.M., Hsu C.H.:
Renal cortical blood flow in glycerol-induced acute renal failure in the rat
Circ Res 38: 30 (1976)

98. Larsson C.:
The renal prostaglandin system: Localization and
some biological effects
Contrib Nephrol 12: 82 (1978)
99. Larsson C., Anggard E.:
Regional differences in the formation and metabolism
of prostaglandins in the rabbit kidney
Eur J Pharmacol 21: 30 (1973)
100. Lee J.B., Covino B.G., Takman B.H., Smith E.R.:
Renomedullary vasopressor substance, Medullin:
Isolation, chemical characterization and physio-
logical properties
Circ Res 17: 57 (1965)
101. Lonigro A.J., Itskovitz H.D., Crowshaw K., McGiff J.C.:
Dependency of renal blood flow on prostaglandin
synthesis in the dog
Circ Res 32: 712 (1973)
102. Lum G.M., Aisenbrey G.A., Dunn M.J., Berl T.,
Schrier R.W., McDonald K.M.:
In vivo effect of indomethacin to potentiate the
renal medullary cyclic AMP response to vasopressin
J Clin Invest 59: 8 (1977)
103. Martinez-Maldonado M., Tsaparas M.N., Eknoyan G.,
Suki W.N.:
Renal actions of prostaglandins: Comparison with
acetylcholin and volume expansion
Am J Physiol 222: 1147 (1972)
104. Mason J.:
Tubulo-glomerular feedback in the early stages of
experimental acute renal failure
Kidney int 10: 106 (1976)
105. Mason J., Takabatake T., Olbricht C., Thureau K.:
The early phase of experimental acute renal failure.
III. Tubuloglomerular feedback
Pflügers Arch 373: 69 (1978)
106. Mauk R.H., Patak R.V., Fadem S.Z., Lifschitz M.D.:
Effect of prostaglandin E administration in a
nephrotoxic and a vasoconstrictor model of acute
renal failure
Kidney int 12: 122 (1977)

107. McDonald F.D., Thiel G., Wilson D.R., DiBona G.F., Oken D.E.:
The prevention of acute renal failure in the rat by long-term saline loading: A possible role of the renin-angiotensin axis
Proc of Clin Soc f Exp Biol and Med 131: 610 (1969)
108. McGiff J.C., Crowshaw K., Terragno N.A., Lonigro A.J.:
Release of prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II
Circ Res Suppl to 26 and 27: 121 (1970)
109. McGiff J.C., Crowshaw K., Terragno N.A., Lonigro A.J., Strand J.C., Williamson M.A., Lee J.B., Ng K.K.F.:
Prostaglandin-like substances appearing in canine renal venous blood during renal ischemia:
Their partial characterization by pharmacologic and chromatographic procedures
Circ Res 27: 765 (1970)
110. McGiff J.C., Crowshaw K., Terragno N.A., Malik K.U., Lonigro A.J.:
Differential effect of noradrenalin and renal nerve stimulation on vascular resistance in the dog kidney and the release of a prostaglandin E-like substance
Clin Sci 42: 223 (1972)
111. McGiff J.C., Terragno N.A., Strand J.C., Lee J.B., Lonigro A.J., Ng K.K.F.:
Selective passage of prostaglandins across the lung
Nature (London) 223: 742 (1969)
112. McGiff J.C., Wong P.Y.K.:
Prostaglandins and renal function
Proc VIIth Int Congr Nephrol Montreal 1978: 83
Karger Verlag Basel 1978
113. Mendelsohn F.A.O.:
Direct evidence for local formation of angiotensin II in kidney
Proc VIth Int Congr Nephrol Florence 1975
Karger Verlag Basel 1976
114. Moskowitz P.S., Korobkin M., Rambo O.N.:
Diuresis and improved renal hemodynamics produced by prostaglandin E₁ in the dog with norepinephrine-induced acute renal failure
Invest Radiol 10: 284 (1975)

115. Munck O., Ladefoged J., Pedersen F.:
Distribution of blood flow in the kidney in acute renal failure
In: Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens
Herausg.: Gessler U., Schröder K., Weidinger H.
Thieme Verlag Stuttgart 1971
116. Oken D.E.:
Role of prostaglandins in the pathogenesis of acute renal failure
Lancet 1: 1319 (1975)
117. Oken D.E.:
Local mechanisms in the pathogenesis of acute renal failure
Kidney int 10: 94 (1976)
118. Oken D.E., Arce M.L., Wilson D.R.:
Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. I. Micropuncture study of the development of oliguria
J Clin Invest 45: 724 (1966)
119. Oken D.E., Cotes S.C., Flamenbaum W., Powell-Jackson J.D., Lever A.F.:
Active and passive immunization to angiotensin in experimental acute renal failure
Kidney int 7: 12 (1975)
120. Oken D.E., DiBona G.F., McDonald F.D.:
Micropuncture studies of the recovery phase of myohemoglobinuric acute renal failure in the rat
J Clin Invest 49: 730 (1970)
121. Oken D.E., Mende C.W., Taraba I., Flamenbaum W.:
Resistance to acute renal failure afforded by prior renal failure: Examination of the role of renal renin content
Nephron 15: 131 (1975)
122. Oliw E., Lunden I., Anggard E.:
In vivo inhibition of prostaglandin synthesis in rabbit kidney by nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Acta Pharmacol Toxicol (Kbh) 42: 179 (1978)

123. Omachi R.S., Robbie D.E., Handler J.S., Orloff J.:
Effect of ADH and other agents on cyclic AMP
accumulation in toad bladder epithelium
Am J Physiol 226: 1152 (1974)
124. Papanicolaou N.:
Investigation on the mechanism of prostaglandins
release
Experientia 28: 275 (1972)
125. Papanicolaou N., Callard P., Bariety J., Milliez P.:
The effect of indomethacin and prostaglandin (PGE_2)
on renal failure due to glycerol in saline-loaded
rats
Clin Sci Mol Med 49: 507 (1975)
126. Paton A.M., Lever A.F., Oliver N.W.J., Medina A.,
Briggs J.D., Morton J.J., Brown J.J., Robertson J.I.S.,
Fraser R., Tree M., Gavras H.:
Plasma angiotensin II, renin, renin-substrate and
aldosterone concentrations in acute renal failure
in man
Clin Nephron 3: 18 (1975)
127. Perez-García R., Lopez-Novoa J.M., Hernando L.:
Alleviation of experimental acute renal failure in
rats by reduction of renal mass
Biomedicine (Express) 29: 43 (1978)
128. Powell-Jackson J.D., Lever A.F., MacAdam R.F.,
Robertson J.I.S., Brown J.J., MacGregor J.,
Titterton D.M., Waite M.A.:
Protection against acute renal failure in rats
by passive immunization against angiotensin II
Lancet 1: 774 (1972)
129. Rauh W., Oster P., Dietz R., Gross F.:
The renin-angiotensin system in acute renal failure
Clin Sci Mol Med 48: 467 (1975)
130. Reubi F.C., Vorburger C.:
Renal hemodynamics and physiopathology of acute
renal failure after shock in man
Proc VIth Int Congr Nephrol Florence 1975
Karger Verlag Basel 1976

131. Romero J.C., Dunlap C.L., Strong C.G.:
The effect of indomethacin and other anti-inflammatory drugs on the renin-angiotensin system
J Clin Invest 58: 282 (1976)
132. Ruiz-Guinazu A., Coelho J.R., Paz R.A.:
Methemoglobin-induced acute renal failure in the rat
Nephron 4: 257 (1967)
133. Ryan R., McNeil J.S., Flamenbaum W., Nagle R.:
Uranyl nitrate induced acute renal failure in the rat: Effect of varying doses and saline loading
PSEBM 143: 289 (1973)
134. Samuelsson B., Granstrom E., Green K.:
Metabolism of prostaglandins
Ann N.Y. Acad Sci 180: 138 (1971)
135. Satoh S., Zimmerman B.G.:
Influence of the renin-angiotensin system on the effect of prostaglandin synthesis inhibitors in the renal vasculature
Circ Res Suppl to 36 and 37: 89 (1975)
136. Schapel G.J., Seyberth H.W., Sweetman B.J., Frolich J.C., Brill A.B., Dales J.A.:
Reduced glomerular filtration rate associated with the decrease in prostaglandin synthesis produced by indomethacin in sodium deprived humans (Abstr.)
137. Schnermann J., Nagel W., Thureau K.:
Die fröhdistale Natriumkonzentration in Ratten-nieren nach renaler Ischämie und hämorrhagischer Hypotension
Pflügers Arch 287: 296 (1966)
138. Schnermann J., Wright F.S., Davis J.M., von Stackelberg W.:
Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-glomerular feedback
Pflügers Arch 318: 147 (1970)

139. Schrier R.W.:
Effects of adrenergic nervous system and catecholamins
on systemic and renal hemodynamics, sodium and water
excretion and renin secretion
Kidney int 6: 291 (1974)
140. Schröder K., Gessler U.:
Glomeruläre Filtration bei experimenteller Anurie
In: Pathogenese und Klinik des akuten Nierenver-
sagens: 33
Herausg.: Gessler U., Schröder K., Weidinger H.
Thieme Verlag Stuttgart 1971
141. Schubert G.E.:
Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens
In: Pathogenese und Klinik des akuten Nierenver-
sagens: 50
Herausg.: Gessler U., Schröder K., Weidinger H.
Thieme Verlag Stuttgart 1971
142. Seybold D.:
Untersuchungen zur Bedeutung des adrenergen Systems
beim glycerin-induzierten akuten Nierenversagen der
Ratte und zur Bedeutung prae-renalier Faktoren beim
menschlichen akuten Nierenversagen
Habilitationsschrift, Erlangen 1979
143. Seybold D., Bauereiss K.:
Ätiologie und Pathogenese des akuten Nierenversagens
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 3: 88 (1977)
144. Shapira J., Iaina A., Eliahou H.E., Solomon S.:
High renin activity accompanying angiotensin II
inhibition in rats with ischemic renal failure
Isr J Med Sci 12: 124 (1976)
145. Siegel N.J., Gunstream S.K., Handler R.I.,
Kashgarian M.:
Renal function and cortical blood flow during the
recovery phase of acute renal failure
Kidney int 12: 199 (1977)
146. Stein J.H., Gottschall R.W., Osgood R.W., Ferris T.F.:
Pathophysiology of a nephrotoxic model of acute
renal failure
Kidney int 8: 27 (1975)

147. Steinhausen M., Eisenbach G.M., Helmstädter V.:
Concentration of Lissamine green in proximal
tubules of antidiuretic and mercury poisoned
rats and the permeability of these tubules
Pflügers Arch 311: 1 (1969)
148. Suzuki T., Mostofi F.K.:
Electron microscopic studies of acute tubular
necrosis. Early changes in the glomeruli of rat
kidney after subcutaneous injection of glycerin
Lab Invest 23: 8 (1970)
149. Suzuki T., Mostofi F.K.:
Electron microscopic studies of acute tubular
necrosis. Early changes in lower tubules of rat
kidney after subcutaneous injection of glycerin
Lab Invest 23: 15 (1970)
150. Suzuki T., Mostofi F.K.:
Electron microscopic studies of acute tubular
necrosis. Vascular changes in the rat kidney after
subcutaneous injection of glycerin
Lab Invest 23: 29 (1970)
151. Tannenbaum J., Splawinski J.A., Oates J.A.,
Nies A.S.:
Enhanced renal prostaglandin production in the
dog: I. Effect on renal function
Circ Res 36: 197 (1975)
152. Tanner G.A., Steinhausen M.:
Tubular obstruction in ischemia-induced acute
renal failure in the rat
Kidney int 10: 65 (1976)
153. Tesch D., Wopperer J.:
Dissertation Erlangen (in Vorb.)
154. Thiel G., Brunner F., Wunderlich P. Huguenin M.,
Bienko B., Torhorst J., Peters-Haefeli L.,
Kirchertz E., Peters G.:
Protection of rat kidneys against HgCl_2 -induced
acute renal failure by induction of high urine
flow without renin suppression
Kidney int 10: 191 (1976)

155. Thiel G., McDonald F.D., Oken D.E.:
Micropuncture studies of the basis for protection
of renin depleted rats from glycerol induced acute
renal failure
Nephron 7: 67 (1970)
156. Thiel G., Wilson D.R., Arce M.L., Oken D.E.:
Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure
in the rat. II. The experimental model, predis-
posing factors and pathophysiologic features
Nephron 4: 276 (1967)
157. Thureau K.:
Pathophysiologie des akuten Nierenversagens
In: Buchborn E., Heidenreich O.:
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 49
Intensivtherapie beim akuten Nierenversagen
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1970)
158. Thureau K., Boylan J.W.:
Acute renal success. The unexpected logic of
oliguria in acute renal failure
Am J Med 61: 308 (1976)
159. Thureau K., Dahlheim H., Grüner A., Mason J.,
Granger P.:
Activation of renin in the single juxtaglomerular
apparatus by sodium chloride in the tubular fluid
at the macula densa
Circ Res Suppl II to 30 and 31: 182 (1972)
160. Thureau K., Schnermann J.:
Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-
Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulum-
filtrat (Mikropunktionsversuche)
Klin Wschr 43: 410 (1965)
161. Tobian I., O'Donnell M., Smith P.:
Intrarenal prostaglandin levels during normal and
high sodium intake
Circ Res 34 (Suppl) 83: 89 (1974)
162. Torhorst J., Thiel G., Brunner F.P., Schmidt U.,
Peters-Haefeli L., Peters G.:
Morphologie verschiedener experimenteller Modelle
des akuten Nierenversagens bei der Ratte
Symposion: Morphologie und Funktion des juxta-
glomerulären Apparates 1975
Herausg.: Gessler U.
Dustri Verlag Mü.-Deisenhofen (1978)

163. Torres V.E., Romero J.C., Strong C.G., Huguenin M., Wilson D.M.:
Species difference in the effect of indomethacin on the development of acute circulatory renal failure
Acta Physiol Lat Am 24: 539 (1974)
164. Torres V.E., Romero J.C., Strong C.G., Wilson D.M., Walker V.R.:
Renal prostaglandin E during acute renal failure
Prostaglandins 8: 353 (1974)
165. Torres V.E., Strong C.G., Romero J.C., Wilson D.M.:
Changes in plasma renin substrate, plasma and renal renin, and plasma osmolality during glycerol-induced acute renal failure in rabbits
Mayo Clin Proc 50: 111 (1975)
166. Torres V.E., Strong C.G., Romero J.C., Wilson D.M.:
Indomethacin enhancement of glycerol-induced acute renal failure in rabbits
Kidney int 7: 170 (1975)
167. Truninger B., Rosen S.M., Grandchamp A., Strebel H., Kriek H.R.:
Redistribution of renal blood flow in hemorrhagic hypotension. Role of renal nerve and circulating catecholamines
Europ J Clin Invest 1: 277 (1971)
168. Tu W.H.:
Plasma renin activity in acute tubular necrosis and other renal diseases associated with hypertension
Circulation 31: 686 (1965)
169. Vander A.J.:
Direct effects of prostaglandin on renal function and renin release in anesthetized dog
Am J Physiol 214: 218 (1968)
170. Vane J.R.:
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs
Nature (New Biol) 231: 232 (1971)

171. Vanherweghem J.-L., Ducobu J., D'Hollander A.:
Effects of indomethacin on renal hemodynamics
and on water and sodium excretion by the isolated
dog kidney
Pflügers Arch 357: 243 (1975)
172. Venuto R.C., O'Dorisio T., Ferris T.F., Stein J.H.:
Prostaglandins and renal function. II. The effect
of prostaglandin inhibition on autoregulation of
blood flow in the intact kidney of the dog
Prostaglandins 9: 817 (1975)
173. Wardle E.N.:
Intravascular coagulation in experimental acute
renal failure
Thrombos Diathes Haemorrh 29: 579 (1973)
174. Werb R., Clark W.F., Lindsay R.M., Jones E.P.O.,
Turnbull D.I., Linton A.L.:
Protective effect of prostaglandin (PGE₂) in
glycerol-induced acute renal failure in rats
Clin Sci Mol Med 55: 505 (1978)
175. Wilson D.R., Thiel G., Arce M.L., Oken D.E.:
Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal
failure in the rat. III. Micropuncture study
of the effects of mannitol and isotonic saline
on individual nephron function
Nephron 4: 337 (1967)
176. Wilson D.R., Thiel G., Arce M.L., Oken D.E.:
The role of the concentration mechanism in the
development of acute renal failure:
Micropuncture studies using diabetes insipidus
rats
Nephron 6: 128 (1969)
177. Wolf C.J., Oken D.E.:
Does resistance to acute renal failure (ARF)
reflect refractoriness to angiotensin?
Clin Res 22: 551 (1974)
178. Yun J.C.H.:
On the control of renin release
Nephron 23: 72 (1979)

179. Zins G.R.:
Renal prostaglandins
Am J Med 58: 14 (1975)
180. Zusman R.M., Spector D., Caldwell B.V., Sperooff L.,
Schneider G., Mulrow P.J.:
The effect of chronic sodium loading and sodium
restriction on plasma prostaglandin A, E and F
concentrations in normal humans
J Clin Invest 52: 1093 (1973)

Herrn Priv. Doz. Dr. D. Seybold danke ich für
die Überlassung des Themas und die freundliche
Unterstützung dieser Arbeit.

Für die Ermöglichung der Durchführung der
Untersuchungen am Nephrologischen Institut
danke ich Herrn Prof. Dr. U. Gessler.

Lebenslauf

Ich, Werner Abels, wurde am 20.12.1952 in Nürnberg als Sohn des technischen Angestellten, Wolfgang Abels, und seiner Frau Anna Abels, geb. Solleder, geboren.

Die Volksschule absolvierte ich von 1959-1963 in Nürnberg. Von 1963 ab besuchte ich den neusprachlichen Zweig des Neuen Gymnasiums Nürnberg. Das Abitur legte ich 1972 ab.

Danach leistete ich bis 1974 Zivildienst im Laurentius-Krankenhaus Rummelsberg.

1974 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen für das Fach Physik.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1976.

Die Ärztliche Vorprüfung legte ich 1977 ab, den letzten Teil der Ärztlichen Prüfung im Jahr 1981.

